

Paris 1972

ANNÉE 1972

THÈSE

N° 27

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Josée BEAUGRAND, née BERAULT
née le 3 Février 1945, à Paris 13ème

Présentée et soutenue publiquement le

1972

LESIONS HISTOLOGIQUES DE LA MALADIE DE CROHN
DONNEES ULTRASTRUCTURALES ET IMMUNOPATHOLOGIQUES
BASES BIOLOGIQUES

Président : Monsieur le Professeur G. BILSKI-PASQUIER

ANNÉE 19⁷²

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Josée BEAUGRAND, née BERAULT

née le 3 Février 1945, à Paris 13ème

Présentée et soutenue publiquement le

19⁷²

LESIONS HISTOLOGIQUES DE LA MALADIE DE CROHN
DONNEES ULTRASTRUCTURALES ET IMMUNOPATHOLOGIQUES
BASES BIOLOGIQUES

Président : Monsieur le Professeur G. BILSKI-PASQUIER

Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41547102_0009

A mes Parents

A mon Mari

A la mémoire de Monsieur le Professeur Jacques DELARUE

Biologiste des Hôpitaux
Professeur d'Anatomie pathologique à la Faculté de Médecine
de Paris
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Membre de l'Académie de Chirurgie
Officier de la Légion d'Honneur

Avec mon respect et ma reconnaissance
pour la richesse de l'enseignement
que j'ai reçu dans son Service.

A Monsieur le Professeur G. BILSKI-PASQUIER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur agrégé J. DIEBOLD

Maitre de Conférences agrégé d'Anatomie pathologique
Biologiste des Hôpitaux

qui a inspiré le sujet de cette thèse
et qui a bien voulu m'accueillir dans
son Service.

Avec mon respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur J.P. CAMILLERI

dont les conseils éclairés et attentifs
m'ont été indispensables.

Qu'il trouve ici l'expression de ma
reconnaissance et de mes remerciements.

A Monsieur le Docteur G. ALBOT

Professeur au Collège de Médecine

A Monsieur le Professeur C. OLIVIER

Chaire de Clinique chirurgicale et de Pathologie vasculaire
de l'Hôtel-Dieu de Paris

A Madame le Docteur M. PARTURIER-ALBOT

qui ont bien voulu me confier leurs
observations.

Aux Docteurs R. KALIFAT et M. REYNES

A Madame le Docteur G. TRICOT

Et à tous les membres du Laboratoire d'Anatomie pathologique
de l'HOTEL DIEU de PARIS.

I N T R O D U C T I O N

=====

C'est à CROHN, GINZBURG et OPPENHEIMER que revient le mérite d'avoir individualisé en 1932 sous le nom d'iléite terminale une affection inflammatoire et sténosante localisée à l'iléon terminal. La description clinique des 14 cas publiés reste actuelle : la clinique associe des douleurs abdominales droites à des troubles du transit, surtout diarrhée et à de fréquents signes généraux (fièvre, amaigrissement). La palpation peut révéler une masse de la fosse iliaque droite. Enfin, l'évolution, chronique, est marquée par la fréquence des fistules digestives externes ou internes.

Il apparut rapidement que d'autres localisations pouvaient exister. YARNIS en 1933, BROWN, BORGER, WEBER en 1934, décrivent des localisations jéjunales. La même année, COLP publie la première localisation iléo-caecale. Aussi le terme d'entérite régionale paraît plus approprié à cette maladie qui peut siéger sur divers segments du tube digestif.

Mais, c'est seulement en 1939, grâce à HADFIELD que furent posées les bases histologiques de la maladie :

- atteinte de toutes les tuniques,
- ulcérations muqueuses et fissures,
- hyperplasie lymphoïde avec apparition de nodules épithélioïdes et giganto-cellulaires sans caséification.

A partir de ces critères anatomocliniques où les faits histologiques tiennent une place importante, de nouvelles localisations furent reconnues. Il apparut qu'une atteinte cœlique pouvait être associée à n'importe quelle atteinte du grêle. Puis JOURDE en 1947, LOCKHART MUMMERY et MORSON en 1959 individualisèrent la maladie de Crohn cœlique, sans atteinte du grêle comme une entité particulièrement différente de la rectocœlite ulcéro-hémorragique.

Quant à l'atteinte anale et rectale, elle fut décrite en 1958 par CROHN et YARNIS en association à une autre atteinte iléale ou cœlique. Mais MORSON et LOCKHART-MUMMERY montrèrent en 1964 que la localisation anale très fréquente pouvait être inaugurale et même rester isolée.

Parallèlement à ces travaux, les localisations gastriques et duodénales furent étudiées et en 1957 on en relevait 28 cas dans la littérature.

Enfin, les travaux récents (MAURER 1970) ont montré l'existence d'une atteinte hépatique.

La maladie de Crohn apparaît donc comme une maladie ubiquitaire du tractus gastro-intestinal, pouvant atteindre d'autres organes tel le foie.

Ainsi, l'étape clinique puis histologique ont permis d'individualiser avec certitude la maladie de Crohn, mais le problème pathogénique et

noscologique reste entier. L'amélioration des techniques biologiques et des connaissances bactériologiques et immunitaires ont permis d'ouvrir il y a quelques années l'ère biologique des recherches consacrées à cette maladie. Cette dernière étape n'en est encore qu'à ses débuts, mais c'est d'elle que dépendent les espoirs de découvertes étiologiques et thérapeutiques.

Le but de ce travail est de reprendre à l'occasion de quelques observations anatomocliniques, les données histologiques, ultrastructurale et immunopathologiques de la maladie à la lumière des travaux physiopathologiques et notamment immunologiques les plus récents.

Nous envisagerons successivement :

- les études anatomopathologiques,
- les données physiopathologiques,
- les bases actuelles des hypothèses étiopathogéniques proposées

E T U D E A N A T O M O - P A T H O L O G I Q U E

Ce travail concerne 9 observations de maladies de Crohn de localisation diverse.

Nous envisagerons successivement :

- 1) Les constatations anatomo-cliniques
- 2) Une étude en microscopie électronique (1 cas)
- 3) Une étude en immunofluorescence (3 cas)

I - C O N S T A T A T I O N S A N A T O M O - C L I N I Q U E S

Notre étude repose presque exclusivement sur des pièces opératoires et nous nous contenterons de relater brièvement les circonstances de découverte de la maladie et les constatations anatomo-pathologiques les concernant.

CAS N° 1 - Monsieur MAD... 35 ans

Début de la maladie en 1960 par une douleur de la fosse iliaque droite qui fait pratiquer une appendicectomie dans le service du Professeur PATEL; suppuration pariétale, puis une fistule au niveau de la cicatrice, enfin la survenue de troubles du transit marquent les suites opératoires. Réintervention en octobre puis en décembre 1960 devant la récurrence de la fistule; ces réinterventions se compliquent d'une éventration qui est elle-même opérée à deux reprises en août 1961 et en novembre 1965.

En décembre 1965, une nouvelle fistule caecale conduit à une nouvelle laparotomie. On découvre des lésions du grêle terminal et du caecum qui font pratiquer une hémi-côlectomie droite, emportant 40 cm de grêle. L'histologie (Dr FAVRE) montre des lésions typiques de la maladie de Crohn avec follicules gigantocellulaires sans nécrose caséuse.

En octobre 1967, hospitalisation pour une fistule anale et un abcès de la marge. Les biopsies confirment la localisation anorectale de la maladie de Crohn. Le transit du grêle est normal. Amélioration jusqu'en décembre 1968, puis apparition d'un abcès de la paroi situé sous le grill

costal droit en voie de fistulisation, qui persistera jusqu'en avril 1970, date à laquelle on décide de réintervenir (service du Pr OLIVIER). Recoupe de 10 cm de côlon transverse et de 26 cm de grêle avec résection du genu inferius impossible à cliver.

Examen anatomo-pathologique de la pièce de recoupe iléale et côlique.

La pièce opératoire comporte 26 cm de grêle et 10 cm de côlon. La région anastomotique est engainée par une gangue inflammatoire. Les 5 derniers centimètres du grêle sont le siège de modifications considérables: épaissement mural, ulcérations, séparant soit des îlots de muqueuse boursoufflée, soit des pseudopolypes. Le méso est épaissi, englobant deux ganglions. L'étude minutieuse montre une fistule à point de départ grêle.

L'examen histologique montre des lésions considérables.

Sur le grêle préanastomotique, on observe un épaissement mural marqué, essentiellement sous-muqueux et sous-séreux, des ulcérations tantôt à fond large, tantôt fissuraires, recouvertes par un enduit fibrino-leucocytaire, atteignant quelquefois la musculature. Un infiltrat inflammatoire dense, riche en plasmocytes et en éosinophiles tapisse le fond des ulcérations. De nombreux nodules lymphoïdes, rarement centrés par un îlot clair sont disséminés dans toutes les tuniques, siégeant volontiers le long des lymphatiques. Il existe quelques rares îlots d'hyperplasie réticulaire de petite taille, d'aspect épithélioïde sans cellules géantes. La fistule repérée sur plusieurs coupes est tapissée par un enduit fibrino-leucocytaire.

Le côlon présente des lésions comparables, quoique l'épaississement soit moins marqué.

Le méso montre un épaississement scléro-lipomateux.

Les deux ganglions prélevés sont le siège d'une hyperplasie folliculaire, d'une plasmocytose avec réticulo-histiocytose sinusale prenant par places l'aspect de cellules pré-épithélioïdes.

Conclusion:

Maladie de Crohn iléo-caecale sévère évoluant depuis 1960, compliquée de nombreux épisodes de suppurations pariétales et de fistules ayant nécessité une première intervention en 1966, puis une réintervention en 1970.

L'examen histologique de la pièce de recoupe iléale et cœlique montre une reprise évolutive de la maladie sur l'anastomose iléo-cœlique associée à une fistule du grêle et à un engainement considérable de la région anastomotique.

CAS N° 2 - Madame PEN... 57 ans

Début de la maladie en janvier 1968 par des douleurs abdominales à type de colique, accompagnées de nausées, de ballonnements et se terminant par de la diarrhée, le tout évoquant un syndrome de Koenig. Ni fièvre, ni amaigrissement. Rectoscopie et lavement baryté sont normaux. Le transit du grêle (déc. 68) montre des anomalies de l'iléon avec une dilatation des dernières anses grêles en amont d'une sténose de la jonction iléo-caecale.

Laparotomie le 14 février 1969 dans le service du Prof. OLIVIER : les 30 derniers centimètres de grêle sont anormaux. Anses épaissies, cartonnées, avec adénopathies dans le mésentère évoquant une maladie de Crohn. Hémicœlectomie droite enlevant 40 cm de grêle.

Etude anatomo-pathologique de la pièce d'hémicôlectomie droite.

La pièce opératoire comprend 35 cm de grêle, le caecum et le côlon ascendant (25 cm). Les 14 derniers centimètres de l'iléon présentent des lésions considérables, exactement délimitées en aval par la valvule de Bauhin; la lumière est réduite, la paroi est épaissie, la muqueuse souvent ulcérée. Le mésentère est épaissi, adipeux, occupé par de nombreux ganglions hypertrophiques. Le caecum et le côlon sont normaux.

L'étude histologique précise les lésions.

Multiples ulcérations de la muqueuse, à fond purulent, intéressant parfois la sous-muqueuse. Hypertrophie et dédifférenciation de la muqueuse entre les ulcérations.

La sous-muqueuse est épaissie, oedémateuse, infiltrée d'éléments inflammatoires, surtout plasmocytaires. Enorme hyperplasie des tuniques musculaires. La sous-séreuse est épaissie, scléro-lipomateuse.

Toutes les tuniques sont parsemées de nombreux et volumineux îlots lymphoïdes avec parfois des centres clairs. On n'observe pas de nodules épithélioïdes ni giganto-cellulaires.

En regard du segment iléal intéressé, le mésentère est sclérolipomateux. Les ganglions y sont le siège d'une importante hyperplasie nodulaire sans plus.

Ces lésions sont strictement segmentaires, et nettement délimitées.

L'iléon d'amont est normal.

Le caecum et le côlon ascendant sont normaux.

Conclusion:

Maladie de Crohn localisée à l'iléon terminal, cliniquement révélée par un syndrome de Koenig.

L'étude histologique montre des lésions typiques de la maladie, bien qu'aucun nodule épithélioïde et giganto-cellulaire n'ait été observé.

CAS N° 3 - Monsieur BEN... 60 ans

Nous avons peu de renseignements cliniques sur ce malade adressé au Professeur ALBOT pour un syndrome douloureux abdominal, chez qui l'examen radiologique montrait une image anormale de la dernière anse grêle.

Laparotomie le 12 juin 1967 dans le service du Professeur PATEL: périviscérite importante sous-mésocôlique. On ne juge pas indispensable de pratiquer une entéropexie, on se contente de libérer les adhérences; appendicectomie.

Le 18 juin 1967, réintervention pour occlusion post-opératoire. C.R.O.: Péritonite plastique englobant les anses grêles. Etant donné l'état des dernières anses grêles et du caecum, on décide une hémicôlectomie droite associée à une résection d'environ 80 cm de grêle.

Etude anatomo-pathologique portant d'une part sur l'appendice, d'autre part sur la pièce de résection iléo-caecale (Pr J.DELARUE):

1°) Appendicectomie: Appendice de 6 cm de long, 0,5 cm de diamètre. Les coupes transversales multiples intéressant les différents segments permettent de constater que la lumière appendiculaire est étroite mais contient quelques débris stercoraux et elle se montre bordée d'une

muqueuse partout normale. Pas de lésions inflammatoires ni de la sous-muqueuse, ni de la séreuse, ni du méso. C'est un appendice normal.

2°) Hémicôlectomie droite et résection des dernières anses grêles:

Macroscopie: La pièce opératoire comporte avec le caecum et le côlon ascendant, 80 cm de grêle. Dans les 30 derniers centimètres, l'iléon paraît rétracté avec un calibre réduit. Le caecum lui-même est rétracté. La jonction iléo-caecale est englobée dans un méso évidemment infiltré. Quelques exsudats péritonéaux sont visibles sur le grêle.

Histologie: Nulle part, en aucune région de l'iléon ni du caecum, il n'a été possible d'observer des lésions de la muqueuse sinon quelques zones d'hypersécrétion et de congestion que les phénomènes occlusifs peuvent expliquer.

Un fait assez frappant est l'absence de plaques lymphoïdes de Peyer dans l'iléon, dont la sous-muqueuse comporte seulement quelques petits îlots lymphoïdes atrophiques.

Le fait majeur est une infiltration des mésos et des gaines sous-séreuses tant autour de l'iléon que du caecum et surtout de l'angle iléo-caecal. A une lipomatose manifeste s'associent une congestion intense et une sclérose jeune. Dans celle-ci se voient quelques îlots lymphoïdes et aussi d'assez nombreux petits nodules faits de cellules géantes et de quelques cellules épithélioïdes. Plusieurs ganglions lymphatiques ont été observés surtout au voisinage de la jonction iléo-caecale. Ils sont en réaction inflammatoire banale. Une réaction péritonéale discrète est sans doute l'effet de l'occlusion.

Conclusion:

Localisation iléo-caecale de la maladie de Crohn révélée par un syndrome douloureux abdominal et une occlusion.

L'étude histologique est particulière: la muqueuse est partout intacte. La sous-muqueuse ne présente que quelques îlots lymphoïdes atrophiques. Seule la sous-séreuse et les mésos montrent des lésions évocatrices de la maladie : scléro-lipomatose, hyperplasie lymphoïde, et petits nodules tuberculoïdes.

L'appendice était normal.

CAS N° 4 - Monsieur TEB... 43 ans

Appendicectomie en juin 1958.

Décembre 1958, fistule sigmoïdo-vésicale. L'intervention (Professeur SOUPPAULT) montre deux anses grêles terminales incluses dans le magma inflammatoire, nécessitant une intervention en trois temps :

1er temps: implantation de l'iléon dans le côlon droit, anus iliaque gauche,

2ème temps: suture de la fistule, résection des deux dernières anses grêles et du sigmoïde,

3ème temps: fermeture de l'anus iliaque gauche.

Aucune étude anatomo-pathologique n'a été retrouvée. La fistule fut attribuée à une sigmoïdite diverticulaire.

En novembre 1970, le malade consulte le Professeur ALBOT pour des douleurs abdominales accompagnées d'épisodes subocclusifs. Le transit du grêle montre un rétrécissement des dernières anses grêles avec une dilatation sus-jacente et une autre sténose à la partie moyenne de l'iléon.

Le lavement baryté est normal mise à part l'absence d'injection de l'iléon. Le malade est confié au Professeur OLIVIER avec le diagnostic de maladie de Crohn.

L'intervention en janvier 1971 : hémicôlectomie droite emportant 75 cm de grêle. Anastomose iléo-transverse termino-terminale.

Examen anatomo-pathologique de la pièce d'iléocôlectomie et d'hémicôlectomie droite.

La pièce opératoire comporte 75 cm de grêle et 75 cm de côlon. Lors de l'intervention de 1958, le grêle a été abouché en terminoterminal dans le côlon droit.

Les 10 derniers centimètres du grêle pré-anastomotique montrent une paroi épaissie, une lumière rétrécie. En aval, ce segment se termine par un abouchement très étroit de 1 cm de diamètre dans le côlon qui est lui-même intact; en amont, les lésions ont une limite nette et le reste du grêle paraît normal.

Examen histologique: Sur le segment grêle lésé, on observe un épaississement portant sur toutes les tuniques mais surtout sur la sous-muqueuse.

La muqueuse est mutilée par de nombreuses ulcérations souvent fissuraires, atteignant parfois la musculature. Le fond des ulcérations est constitué par un tissu inflammatoire recouvert par un enduit fibrino-leucocytaire.

Les îlots de muqueuse persistant entre les ulcérations sont constitués par des glandes dédifférenciées, avec de rares aspects de métaplasie brunnerienne. Dans le chorion, on observe un infiltrat lymphoplasmocytaire mêlé à quelques cellules réticulaires.

La sous-muqueuse est oedémateuse, discrètement fibreuse, parcourue de lymphatiques distendus et parsemée de nombreux îlots lymphoïdes, avec parfois une ébauche de centre clair. Il s'y associe une plasmocytose et une éosinophilie importante.

Au contact de la jonction iléo-côlique, une ébauche de fissure atteint la sous-séreuse. A son contact, on observe quelques cellules géantes.

La sous-séreuse est épaissie, fibro-inflammatoire.

Le méso est le siège d'une importante scléro-lipomatose mêlée de cellules inflammatoires.

Enfin, les ganglions sont le siège d'une réticulohistiocytose sinusale sans lésion spécifique.

La limite entre le segment atteint et les zones saines est très nette. Le grêle à distance présente pour toute modification une augmentation des éléments lymphoplasmocytaires du chorion.

Le côlon est normal.

Conclusion :

Encore que manque la preuve histologique, il existait vraisemblablement en 1958 une double localisation iléale et sigmoïdienne de la maladie de Crohn responsable de la fistulisation. Après une acalmie de 13 ans, la reprise évolutive sur l'anastomose iléo-côlique a motivé l'intervention.

L'examen anatomo-pathologique montre un aspect d'iléite de Crohn sténosante, très limitée (10 cm), pauvre en nodules épithélioïdes et gigantes-cellulaires.

Hospitalisation en octobre 1967 dans le service du Professeur OLIVIER pour hématomèse et méloéna. La clinique et la radiologie sont en faveur d'un ulcère du bulbe duodénal.

On pratique une gastrectomie type Péan.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce (Dr FAVRE) ne met en évidence aucune ulcération. L'étude histologique de la paroi gastrique montre l'existence de follicules lymphoïdes dans la muqueuse et une congestion de la sous-muqueuse.

Les suites opératoires sont simples, mais deux mois plus tard le malade est réopéré en urgence avec le diagnostic d'appendicite aiguë. L'examen de la pièce (Dr FAVRE) montre une appendicite suppurée banale.

Le malade est ensuite suivi pendant trois ans à l'Hôtel-Dieu pour des troubles digestifs variés: douleurs abdominales, épisodes diarrhéiques associés à des troubles de l'état général.

L'hospitalisation est décidée en mars 1971 devant la survenue de rectorragies.

La rectoscopie montre une fissure anorectale et une formation végétante du canal qui, à l'étude histologique, se révèle être un condylome hémorroïdaire ulcéré, siège de remaniements subaigus et métaplasiques sans formations épithélioïdes. Le diagnostic de maladie de Crohn est alors évoqué et un bilan radiologique entrepris. Le transit du grêle est normal; il existe une image douteuse sur le côlon droit au lavement baryté. On pratique une laparotomie exploratrice. Le côlon droit est normal, mais il existe un

ulcère perforé bouché sur le sigmoïde qui est excisé; colostomie d'amont. L'examen anatomo-pathologique de la paroi cœlique révèle plusieurs ulcérations inflammatoires à fond fibreux. Les suites opératoires sont marquées par une suppuration au niveau de l'orifice de colostomie et des troubles généraux.

En octobre 1971, la rectoscopie révèle un bourgeon rectal qui, à l'histologie, présente des lésions compatibles avec la maladie de Crohn: infiltrats lymphocytaires dissociant la musculaire muqueuse avec des petits infiltrats épithélioïdes sans cellules géantes.

En novembre 1971, on pratique une amputation anorectale abdomino-périnéale avec un anus iliaque gauche définitif.

Examen anatomo-pathologique de la pièce d'amputation anorectale.

Pièce d'amputation rectale mesurant 20 cm de longueur. L'essentiel des lésions siège dans le territoire sus-anal: il s'agit de deux volumineuses ulcérations très profondes à fond induré. A distance, la muqueuse paraît partiellement déplissée; on observe à la partie supérieure de la pièce opératoire deux ulcérations à fond régulier cachées dans les replis muqueux.

Examen microscopique :

Les ulcérations sont tantôt bordées par un socle scléro-inflammatoire, recouvert par un peu de fibrine, tantôt tapissées par une muqueuse de réparation, partiellement différenciée, bordant directement le socle scléro-inflammatoire.

Les infiltrats cellulaires surtout lymphocytaires forment souvent des volumineux follicules lymphoïdes à centre clair.

Il s'y associe une sclérose très importante de la sous-muqueuse dépassant très largement la paroi anorectale, infiltrant et mutilant les faisceaux musculaires sphinctériens.

A distance, la seule anomalie notable est représentée par la présence de nombreux follicules lymphoïdes volumineux à centre clair. Le chorion muqueux est le siège d'un discret oedème et montre d'assez nombreux plasmocytes mêlés à quelques polynucléaires éosinophiles; quelques rares nodules épithélioïdes de petite taille, sans cellule géante ont pu être observés.

Les deux pertes de substance repérées à la partie supérieure de la pièce opératoire se présentent sous l'aspect d'ulcérations en voie de réparation, sans signes d'activité inflammatoire; mais une sclérose importante épaissit la sous-muqueuse, s'étale dans la musculuse. Les faisceaux musculaires sont souvent dissociés et en voie de régression.

Dans le méso, il est retrouvé deux petits ganglions qui présentent une hyperplasie lymphoïde modérée accompagnée d'une nette plasmocytose.

Conclusion:

Maladie de Crohn à localisation anorectale vraisemblablement inaugurée par une localisation gastrique en 1967.

Anorectite ulcérée chronique montrant une sclérose intense associée à d'importants infiltrats inflammatoires, surtout sous forme de volumineux follicules lymphoïdes avec de minimes lésions épithélioïdes.

Ces modifications permettent de retenir l'hypothèse d'une maladie de Crohn à localisation à la fois gastrique, cœlique et anorectale.

La malade consulte en 1966 à l'Hôtel-Dieu pour une gêne anorectale avec tuméfaction prise pour un volumineux condylome hémorroïdaire. Rectoscopie et lavement baryté sont normaux.

A l'intervention en juillet, l'étude histologique révèle des follicules tuberculoïdes et on pose le diagnostic de tuberculose anale malgré l'absence de nécrose caséuse; un traitement spécifique est entrepris; malgré celui-ci, l'état général se détériore et apparaît une diarrhée intermittente. L'I.D.R. est négative, la VS à 95-100.

Le diagnostic de maladie de Crohn à localisation anale est alors évoqué. La corticothérapie améliore l'état général et le transit. Une rectoscopie avec biopsie déclenche une poussée évolutive nécessitant une réanimation intense. Le lavement baryté montre une atteinte du sigmoïde et du transverse, alors que le grêle est normal.

En octobre 1967, nouvelle poussée évolutive. Le lavement baryté montre une atteinte de tout le côlon, le transit du grêle une atteinte de la dernière anse iléale.

En janvier 1969, une hémorragie massive de sang rouge par le bas, que la transfusion n'arrive pas à juguler, nécessite l'intervention dans le service du Professeur OLIVIER: cœlectomie totale emportant 50 cm de grêle.

Examen anatomo-pathologique de la pièce de cœlectomie.

La pièce comporte 80 cm de côlon et un segment iléal de 40 cm. Le grêle ne présente guère d'anomalie pariétale; le mésentère est normal;

seule une zone localisée située à 5 cm de la valvule de Bauhin comporte une ulcération profonde de la muqueuse et un épaississement limité de la sous-muqueuse.

La totalité du côlon est profondément remaniée : il existe un épaississement considérable de la paroi, épaissie, cartonnée. La muqueuse est mutilée par des ulcérations linéaires, réalisant l'aspect typique de la muqueuse pavée. Il n'a pas été observé d'appendice.

Examen histologique :

Le grêle n'est altéré que dans ses derniers centimètres : abrasion des villosités, infiltration du chorion par des lymphocytes, des plasmocytes, des éosinophiles et surtout un épaississement scléreux de la sous-muqueuse où l'on note une hyperplasie folliculaire, quelques groupes de cellules épithélioïdes et géantes.

Le côlon présente des modifications identiques sur toute sa longueur : ulcérations parfois très étroites, ailleurs plus larges à fond plat reposant directement sur la musculature et recouvert d'un enduit fibrino-leucocytaire. Elles limitent des îlots de muqueuse reposant sur une sous-muqueuse épaissie, infiltrée d'éléments lymphocytaires. De nombreux îlots de cellules épithélioïdes et géantes sont répartis dans la muqueuse, la sous-muqueuse, la sous-séreuse, où ils siègent volontiers autour des vaisseaux.

Le mésocôlon est considérablement épaissi. On observe de petites formations ganglionnaires présentant une hyperplasie lympho-folliculaire, une plasmocytose pulpaire et des nodules épithélioïdes et giganto-cellulaires confluents.

Conclusion:

Maladie de Crohn particulière par :

- la localisation anale exclusive et trainante pendant plusieurs années, empruntant l'aspect banal des prolapsus hémorroïdaires,
- la violence des poussées évolutives secondaires à des manipulations rectales,
- l'atteinte ascendante et sans discontinuité du côlon avec atteinte tardive du grêle.

Histologiquement, les lésions du grêle sont discrètes, les lésions rectocôliques diffuses et intenses; surtout on note l'abondance des formations épithélioïdes et giganto-cellulaires sous forme de nodules sarcoïdes et de nappes diffuses.

CAS N° 7 - Madame SAR... 52 ans

Début de la maladie en 1954 par des rectorragies. On retrouve des amibes forme histolytica dans les selles et un traitement est entrepris. Disparition des troubles, mais les rectorragies réapparaissent un an plus tard. La rectoscopie montre une muqueuse fragile saignant au contact. Le diagnostic de rectocôlite ulcéro-hémorragique est porté. Le traitement par la salazopyrine est efficace.

En 1966, à l'occasion d'une nouvelle poussée plus intense, la malade consulte Madame ALBOT. Une nouvelle rectoscopie confirme le diagnostic de rectocôlite. La corticothérapie est associée à la salazopyrine.

En 1967 apparait une fissure anale qui est opérée. L'examen his-

tologique des bords de la fissure montre une abondance de follicules tuberculoïdes qui fait porter le diagnostic de tuberculose anale; mais le traitement spécifique n'améliore pas l'état local qui se fait vers l'extension. D'autre part, l'I.D.R. est négative. Le diagnostic de maladie de Crohn est alors porté et la corticothérapie reprise.

En novembre 1969, à l'occasion d'une rectoscopie et d'une biopsie, survient une hémorragie abondante nécessitant l'hospitalisation. La radiologie montre une atteinte de tout le côlon, respectant le grêle. L'état général se dégrade.

En avril 1971, à l'occasion d'une nouvelle poussée, on décide une cœlectomie totale avec amputation anorectale.

Examen anatomo-pathologique de la pièce de cœlectomie totale.

Cœlectomie totale comportant 85 cm de côlon, le rectum, l'anus et 14 cm de grêle. Les lésions sont diffuses, de distribution inégale. Le canal anal est hérissé de deux formations condylomateuses. Le rectum et la jonction rectosigmoïdienne montrent des lésions importantes mutilantes et ulcérées à fond hémorragique. Au niveau du côlon, des ulcérations découpent la muqueuse en galets de taille irrégulière. Enfin, les derniers centimètres du grêle présentent également des lésions importantes.

Examen histologique :

Le canal anal est mutilé par un tissu scléro-inflammatoire recouvert d'un épithélium malpighien parfois ulcéré. De nombreux îlots inflammatoires surtout lympho-plasmocytaires sont mêlés à quelques formations épithélioïdes et giganto-cellulaires.

Le rectosigmoïde, le côlon transverse, présentent des lésions largement ulcérées ne laissant subsister à ce niveau aucune muqueuse saine. Le fond des ulcérations est constitué par un tissu scléro-inflammatoire avec congestion vasculaire. De nombreux îlots inflammatoires essentiellement lymphocytaires sont disséminés dans toutes les tuniques, associés à une sclérose intense surtout au niveau de la sous-muqueuse. On observe dans la sous-séreuse et le long de la musculaire des formations tuberculoïdes.

Le côlon droit présente des lésions moins intenses.

Le grêle terminal montre des lésions marquées, ulcérées et inflammatoires.

Les mésos sont peu épaissis. Deux ganglions comportent une hyperplasie lymphoïde et réticulo-histiocytaire avec ébauche de métamorphose épithélioïde.

Conclusion :

Maladie de Crohn à début rectal ayant simulé pendant onze ans une rectocôlite ulcéro-hémorragique. Une fistule anale secondaire a permis de porter le diagnostic; l'évolution s'est faite progressivement vers une pancôlite avec atteinte des dernières anses grêles.

L'examen histologique de la pièce opératoire n'autorise pas d'autre diagnostic que celui de maladie de Crohn à localisation iléale, côlique et anorectale. Mais on est frappé par l'intensité des modifications muqueuses au niveau du rectosigmoïde. De telles modifications peuvent être interprétées comme les témoins d'une maladie de Crohn en poussée aiguë.

Hospitalisée en 1953, à l'âge de 50 ans, pour des douleurs de la fosse iliaque droite et de la diarrhée. Rectoscopie normale. Le lavement baryté montre une double localisation des lésions au côlon sigmoïde et au côlon ascendant. Les troubles disparaissent avec un traitement symptomatique.

Brutalement, en mars 1962, survient une rectorragie très importante précédée de douleurs de la fosse iliaque droite. Le lavement baryté montre une atteinte de tout le côlon, épargnant le rectum avec un aspect déchiqueté des bords, des spicules, des pseudotumeurs.

Intervention en mai 1962 : masse inflammatoire de la région iléo-pelvienne adhérente à l'annexe droite, d'origine appendiculaire probable. Une appendicectomie est pratiquée emportant une colerette ceacale.

L'examen histologique de l'appendice ~~a~~ posteriori (M.ALBOT) montre une lumière béante entourée d'une gangue inflammatoire et fibreuse, avec des ulcérations muqueuses. Dans le tissu fibreux existaient plusieurs formations épithélioïdes sans cellules géantes.

Les suites opératoires sont longues et difficiles. Diarrhées et douleurs persistent. En juin 1962, apparaît une fistule iliaque droite. La malade consulte alors pour la première fois à l'Hôtel-Dieu.

En août 1962, une nouvelle poussée douloureuse accompagnée d'une extension des lésions au côlon gauche et au transverse nécessite une réintervention : abcès avec magma d'anses grêles au contact de la trompe droite. Le grêle est normal: cœlectomie subtotala avec anastomose iléo-sigmoïdienne.

La malade meurt dans les jours qui suivent.

Examen anatomo-pathologique de la pièce de cœlectomie.

Pièce opératoire comportant 80 cm de côlon et 40 cm de grêle. Le côlon est dépoli, épaissi, vineux. Le grêle est d'aspect normal. On observe une fistule caecale punctiforme.

Histologie: Elle est tout à fait classique de maladie de Crohn localisée au côlon: les lésions sont diffuses, étendues à toutes les tuniques. Au niveau de la muqueuse, des ulcérations, des fissures souvent profondes séparent des îlots de muqueuse saine. Le fond des ulcérations est tapissé par un enduit fibrino-leucocytaire. La sous-muqueuse, épaissie, fibreuse, est infiltrée par des nappes inflammatoires lymphoplasmocytaires. La musculaire-muqueuse est interrompue par une hyperplasie des îlots lymphoïdes avec souvent des centres clairs. A cheval sur la sous-muqueuse et la sous-séreuse, on observe deux îlots épithélioïdes et giganto-cellulaires.

Conclusion:

Maladie de Crohn cœlique pure sans atteinte iléale, mais avec participation appendiculaire, respectant le recto-sigmoïde. L'étude histologique est tout à fait classique de la maladie.

CAS N° 9 - Monsieur NEST... 55 ans

C'est un malade du Docteur JOUANNELLE (La Réunion). Nous ne possédons que quelques éléments cliniques et deux préparations histologiques.

L'histoire de la maladie remonte à 1970. Le malade présentait des douleurs abdominales paroxystiques à type de coliques, prédominant à droite, évoquant un syndrome de Koenig. Le transit du grêle et le lavement

baryté montrent une image lacunaire du caecum faisant suspecter un cancer caecal.

A l'intervention, l'iléon terminal et le caecum sont épaissis et infiltrés. L'ouverture de la pièce opératoire montre des ulcérations muqueuses siégeant au sommet des plis.

Etude histologique.

Les deux préparations histologiques concernent la paroi iléale.

L'étude microscopique montre des ulcérations muqueuses profondes, avoisinées par quelques infiltrats nodulaires surtout lymphoïdes avec quelques rares éléments épithélioïdes sans cellules géantes. La musculature est épaissie, dissociée par une discrète sclérose. Autour de cette paroi s'observe une adipose assez importante parsemée de quelques nodules lymphoïdes. Les lésions réalisent l'aspect d'une maladie de Crohn.

Conclusion :

- Maladie de Crohn iléo-caecale révélée par un syndrome de Koenig,
- L'étude histologique montre des lésions typiques de la maladie.

CONCLUSION DES ETUDES ANATOMO-CLINIQUES

Ces observations montrent que si la localisation iléale est la plus fréquente, la maladie peut intéresser tous les segments du tube digestif de l'estomac jusqu'à l'anus.

Les localisations bipolaires, même éloignées, sont fréquentes, séparées par des intervalles de temps pouvant parfois atteindre plusieurs années.

Nous décrirons les différentes localisations de la maladie, puis nous analyserons les lésions histologiques.

1°) Aspects macroscopiques et différentes localisations

La lésion est segmentaire ou plurisegmentaire à limites nettes. La paroi est épaissie, rigide, la lumière rétrécie. La muqueuse est habituellement découpée par une succession d'ulcérations longitudinales associées à des sillons transversaux. Ces lésions peuvent se compliquer de fistules ou d'abcès. Le méso est épaissi, scléro-lipomateux, contenant des adénopathies. Sur les tranches de section, on note l'épaississement remarquable de la sous-muqueuse et le caractère fissuraire des ulcérations.

L'atteinte de l'iléon est la plus fréquente; localisée le plus souvent à l'iléon terminal, elle atteint volontiers en aval la valvule de Bauhin. Isolée dans 60% des cas, associée à d'autres lésions dans 30% des cas.

La localisation jéjunale est plus rare.

Les localisations cœliques accompagnent une localisation iléale dans 25% des cas, isolées dans 10% des cas. L'atteinte peut intéresser tout le côlon mais de façon plurisegmentaire, délimitant des segments intacts. La muqueuse présente différents aspects: ulcéreux ou ulcéro-polypeux. L'aspect en pavé est très caractéristique correspondant à des fissures perpendiculaires ou longitudinales délimitant des îlots de muqueuse oedématisée, réalisant l'aspect classique en "galets" ou en "épi de maïs".

La localisation rectale est rare, et encore plus rarement isolée. Il peut s'agir: soit d'une muqueuse fragile saignant au contact, soit d'ulcérations multiples, soit de boursoufflures congestives et localisées.

La localisation anale est au contraire fréquente, souvent associée à une autre atteinte, iléale en particulier, elle peut la précéder de plusieurs mois ou de plusieurs années. On en décrit plusieurs aspects :

- abcès péri-anal ou ischiorectal aboutissant à des fistules anales persistantes,
- ulcérations et fissures péri-anales,
- condylomes de type hémorroïdaire.

La biopsie montre les lésions histologiques caractéristiques.

La fréquence des lésions appendiculaires est variable selon les auteurs. Certains (CROHN et YANIS) ne trouvent aucune lésion granulomateuse typique, bien que l'appendice soit modifié dans 25% des cas. MORSON affirme que les appendices prélevés lors des hémicôlectomies droites montrent très souvent des granulomes sarcoïdes.

La localisation gastrique, rare, est soit associée à une autre localisation et le diagnostic fortement évoqué, soit isolée et, dans ce cas, elle est suggérée par les faits suivants:

- altération segmentaire de toutes les tuniques,
- ulcérations à fond granulomateux,
- îlots histiocytaires dans la sous-muqueuse et la sous-séreuse.

Enfin, le granulome hépatique est rare: une fois sur 110 biopsies hépatiques systématiques (MAURER) : granulome sarcoïde avec infiltrat lymphocytaire et histiocytaire.

2°) Etude histologique analytique des lésions.

La muqueuse présente essentiellement deux lésions :

- des ulcérations, pertes de substance à l'emporte-pièce bordées par un tissu inflammatoire,
- des fissurations: elles partent de la surface de la muqueuse ulcérée, s'étendent en profondeur à l'intérieur de la paroi, parfois même au-delà. Elles sont tapissées par un infiltrat inflammatoire nécrotique lymphocytaire et plasmocytaire. Elles s'accompagnent parfois d'abcès intra-muraux qui peuvent évoluer vers des fistules internes ou externes.

Entre ces lésions, la muqueuse est à peu près conservée; on peut parfois trouver des petits foyers de métaplasie pylorique. Surtout, le chorio est infiltré de lymphocytes, plasmocytes et éosinophiles. Les granulomes spécifiques sont rares à son niveau.

La musculaire muqueuse : sous les ulcérations, elle est interrompue par un infiltrat inflammatoire dense. En regard de la muqueuse saine, elle est chevauchée par des îlots lymphoïdes de taille variable, parfois à centre clair. Il semble que cette hyperplasie lymphoïde en détruisant la musculaire muqueuse provoque les lésions muqueuses.

La sous-muqueuse toujours altérée est considérablement épaissie; c'est elle qui est le siège des lésions les plus importantes. Il peut s'agir d'un oedème avec lymphatiques dilatés, généralement associé à une réaction inflammatoire polymorphe ou à une sclérose collagène dense. A ces lésions s'associent une hyperplasie lymphoïde intense et souvent des nodules sar-

coïdes, siégeant le long de la musculaire muqueuse et au voisinage des vaisseaux.

La musculature reste conservée, malgré une sclérose d'intensité variable et des infiltrats inflammatoires.

La sous-séreuse est épaissie par une réaction de sclérose inflammatoire identique à celle de la sous-muqueuse.

Les mésos sont le siège d'une scléro-lipomatose associée à une hyperplasie ganglionnaire. Les ganglions engainés dans un tissu scléro-inflammatoire montrent une hyperplasie réticulo-histiocytaire aboutissant parfois à la formation de nodules épithélioïdes.

Lésions vasculaires et nerveuses : la stase lymphatique est habituelle, le réseau artériel anormalement riche au niveau de l'anse malade. Les plexus myentériques sont hypertrophiques surtout dans les lésions anciennes.

En résumé, nous insisterons sur les modalités de la réaction inflammatoire qui reconnaît trois composantes principales:

- 1) Les infiltrats inflammatoires polymorphes sont prédominants; ils forment des coulées cellulaires denses dans le chorion, la sous-muqueuse et autour des îlots lymphoïdes. Ils sont composés de lymphocytes, de plasmocytes et d'éosinophiles.
- 2) L'hyperplasie lymphoïde associe une hyperplasie des follicules clos à une prolifération d'îlots lymphoïdes disséminés le long de la musculaire muqueuse et des trajets vasculaires; les nodules sont de taille variable avec parfois de volumineux centres clairs.

3) Les formations épithélioïdes et giganto-cellulaires, inconstantes, le plus souvent éparses, doivent être recherchées avec soin. Parfois présentes dans la muqueuse, elles prédominent surtout dans la sous-muqueuse. De taille variable, les nodules sarcoïdes sont formés de cellules épithélioïdes souvent isolées, parfois associées à des cellules géantes plus proches des cellules de Langhans que celles de la réaction à corps étranger. Ces nodules sont le plus souvent étroitement mêlés aux îlots lymphoïdes dont elles peuvent occuper le centre. Il n'y a jamais de caséification.

II - MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

L'étude ultrastructurale a porté sur une pièce de côlectomie totale emportant la dernière anse iléale (cas n° 6).

En microscopie optique, les lésions étaient remarquables par l'abondance de cellules épithélioïdes et géantes.

Des prélèvements de muqueuse côlique ont été effectués systématiquement depuis l'iléon jusqu'à la charnière rectosigmoïdienne.

A/ T E C H N I Q U E

-Prélèvements pratiqués en 8 endroits différents de l'iléon et du côlon, débités en fragments de 1 mm³.

-Fixation dans une solution de tetroxyde d'osmium à 2% tamponnée au Veronal sodique. Inclusion dans l'Epon.

-Coupes faites à l'ultramicrotome (Porter-Blum).

-Chacun des 122 blocs effectués est étudié au préalable sur coupes semi-fines colorées au bleu de toluidine.

-Repérage des plasmocytes, des cellules épithélioïdes et des cellules géantes sur 24 blocs et retaille des pyramides.

-Les coupes correspondantes sont colorées à l'acétate d'uranyl (20') puis au citrate de plomb à haut pH (10'), et examinées au microscope R.C.A. EMU 3 B.

Cette étude a surtout porté sur les différentes composantes élémentaires de la réaction inflammatoire, d'une part les infiltrats plasmocytaires, d'autre part les lésions épithélioïdes et géantocellulaires. Les résultats ont fait l'objet d'une publication récente (G.ALBOT et coll.1970). Ils seront brièvement rappelés.

1) Etude des infiltrats plasmocytaires

On rencontre un grand nombre de plasmocytes matures caractérisés par la condensation de la chromatine nucléaire, l'hypertrophie de l'appareil de Golgi et le développement considérable de l'ergostoplasme qui dessine des enroulements concentriques en périphérie de la cellule. A côté de ces aspects matures, il faut noter l'abondance des formes plus jeunes.

Surtout, il est d'autres cellules de morphologie plus ambiguë, montrant un noyau plus volumineux, un Golgi moins développé, des sacs ergostoplasmiques plus dispersés, parfois dilatés. Ces éléments se mêlent aux cellules matures et tous les intermédiaires peuvent être observés entre ces cellules de morphologie lymphoplasmocytaire et les plasmocytes typiques.

2) Etude des infiltrats histiocytaires épithélioïdes et géanto-cellulaires.

-Les histiocytes sont très nombreux. Le noyau possède une membrane nucléaire sinueuse; la chromatine non homogène tend à se disposer en agrégats plus denses surtout marginaux. On observe quelques inclusions intranucléaires.

Le cytoplasme est assez pauvre en organites et contient quelques corps denses de nature lysosomiale parfois creusés d'une petite vacuole claire.

-Les cellules épithélioïdes rappellent les histiocytes, mais en diffèrent nettement par divers caractères :

- leur taille est supérieure (5 à 6 fois celle des histiocytes),
- le noyau plus volumineux présente une discrète margination de la chromatine. Le nucléole est visible. On observe quelques inclusions nucléaires.
- la membrane cellulaire a un trajet plus irrégulier. Elle présente des pseudopodes plus nombreux et plus volumineux. A son niveau ont été décelés quelques aspects de pinocytose.
- le contenu cytoplasmique est très particulier: l'ergostoplasme et le reticulum endoplasmique agranulaire sont peu abondants. L'appareil de Golgi semble mieux organisé. Surtout, les cellules épithélioïdes, comme les cellules géantes, mais à un moindre degré, contiennent une grande quantité de corps denses : ce sont des formations arrondies, de taille variable, limitées par une membrane. Certains sont denses et homogènes, d'autres creusés d'une ou plusieurs vacuoles, d'autres enfin d'aspect nettement granulaire sont bordés par un trait épais et très opaque, paraissant interrompu par endroits. Ces corps denses témoignent d'une phagocytose importante. Les divers aspects observés illustrent le polymorphisme des lysosomes dans les cellules macrophagiques en activité.

-Les cellules géantes : leur taille est variable ; 3 cellules ont été observées, deux sont petites à 3 noyaux chacune, une autre plus

volumineuse contenait 10 noyaux sur le plan de coupe. Les noyaux montrent plus nettement les modifications observées dans les cellules épithélioïdes. La membrane nucléaire est irrégulière, avec parfois des protrusions intracytoplasmiques; la chromatine se dispose en mottes marginales plus foncées. Les nucléoles sont volumineux et proéminents. Les inclusions intranucléaires plus nombreuses.

La membrane cytoplasmique présente un tracé compliqué et dessine des pseudopodes, baignant dans l'espace intercellulaire. De nombreuses vésicules en chapelet sont observées au contact de cette membrane. Parfois elle montre des aspects de pinocytose évoquant un processus d'absorption intense. Au niveau de la grande cellule géante, un vestige de membrane cytoplasmique a été trouvé sous forme de lamelles contournées formant des fentes ou des vésicules.

Les organites cytoplasmiques sont d'une grande richesse; les mitochondries sont très nombreuses, de petite taille, régulièrement réparties. L'ergostoplasme est toujours peu important. Le reticulum endoplasmique agranulaire n'existe pas sous sa forme membraneuse habituelle, mais on distingue quelques feuilletts ou vésicules dépourvus de ribosomes. L'appareil de Golgi est apparemment peu développé, mais de nombreuses microvésicules disséminées ou groupées en foyers évoquent une nature golgienne.

Le fait essentiel est la présence de nombreux corps denses polymorphes de taille et de densité variable, de nature lysosomiale. Ils peuvent être arrondis, ovalaires ou allongés, denses et homogènes ou creusés d'une ou plusieurs vacuoles parfois centrée par un corps dense en grelot. Limités par une membrane, ils tendent parfois à la perdre en un point de leur bordure.

Les vacuoles de phagocytose sont ici très nombreuses, dépourvues de tout contenu. Elles sont de deux sortes : les unes bordées par un trait épais et dense, les autres limitées par une fine membrane. Certaines formations étoilées représentent certainement des vacuoles de phagocytose flétries et collabées en fin de cycle. Surtout, toutes ces vacuoles contractent des rapports étroits avec des formations microvésiculaires et les lysosomes primaires réalisant de nombreuses figures polymorphes de lysosomes secondaires ou phagosomes; les corps denses lysosomieux se disposent en collier autour des vacuoles; certains d'entre eux s'accolent à la vésicule phagocytaire, d'autres se fusionnent avec celle-ci. Ces aspects illustrent les échanges intenses qui s'opèrent entre les lysosomes primaires et les vacuoles de phagocytose.

-Les espaces intercellulaires sont d'aspect variable selon les endroits. Au contact des cellules réticulaires, ces espaces sont peu importants et contiennent une substance granuleuse peu abondante. Au contact des cellules épithélioïdes et géantes, l'espace est beaucoup plus large, formé d'une substance fondamentale finement granuleuse parsemée de petites particules plus foncées et même de microfibrilles. Parfois, cet espace, beaucoup plus important, contient quelques fibrilles collagènes dissociées par la même substance fondamentale granuleuse avec des microfibrilles. Il n'a pas été observé de modification importante de la membrane basale des vaisseaux capillaires mais leurs cellules endothéliales se sont toujours montrées volumineuses, turgescents, avec une intense activité de pinocytose.

1/ Résumé des constatations

L'intensité de la réaction épithélioïde et giganto-cellulaire observée dans ce cas de maladie de Crohn n'est pas habituelle, mais elle a permis d'étudier :

-l'origine des cellules épithélioïdes et géantes à partir des cellules histiocytaires avec tous les intermédiaires structuraux,

-l'état des divers organites, l'augmentation du nombre des mitochondries démontrent que les cellules épithélioïdes et géantes sont bien des types cellulaires morphologiquement actifs.

-l'importance des phénomènes de digestion intracellulaire, comme il est classique dans les cellules épithélioïdes mais avec une particulière intensité par rapport à d'autres affections étudiées (tuberculose, sarcoïdose (GUSEK, KALIFAT)). La signification de cette phagocytose est mystérieuse; quelles sont l'origine et la nature du contenu des vacuoles ? Leur cavité est électroniquement vide. Aucune figure phagocytée n'a été observée. Sur ce point, les cellules épithélioïdes et géantes observées dans ce cas diffèrent de celles observées dans la tuberculose expérimentale (les phagosomes contiennent des bacilles de Koch).

2/ Autres travaux

La littérature se résume à un seul travail publié récemment (ALUWHARE, 1971).

-Matériel : 16 patients atteints de maladie de Crohn (12 non traités),
6 témoins, 7 rectocôlites ulcéro-hémorragiques.

-Résultats: Nous les décrirons brièvement :

- . Les cellules épithéliales présentent un aspect normal entre les ulcérations; près des ulcérations, la basale perd son intégrité.
- . Les lymphocytes sont particuliers par la fréquence (14%) d'un volumineux nucléole présentant une structure radiée. Cet aspect n'est retrouvé que dans 4% des lymphocytes de côlons sains ou de rectocôlite.
- . La description des macrophages et des cellules épithélioïdes, moins détaillée, est semblable à la nôtre.
- . Enfin, aucune structure bactérienne ne fut observée au niveau des lésions.

Un fait notable de ce travail est la découverte de structures bactériennes dans le chorion et la sous-muqueuse côliques à distance des lésions chez 6 patients non traités. Au niveau des prélèvements, on notait un épithélium intact, un oedème modéré associé à une réaction inflammatoire légère de la sous-muqueuse. Il s'agissait d'amas bactériens siégeant soit dans le chorion, soit dans la sous-muqueuse, parfois, intracellulaires. Les bactéries n'ont pu être identifiées et présentaient des apparences diverses (1 cocci, 1 bacille....) Aucun organisme ne fut observé dans les mêmes conditions chez les sujets normaux ou atteints de rectocôlite.

3/ Conclusions

La comparaison de nos observations avec les données récentes de la littérature suggère les constatations suivantes :

-Tout d'abord l'hyperplasie lymphoplasmocytaire s'accompagne de

nombreuses cellules jeunes ou de morphologie intermédiaire. ALJWIHARE insiste sur les caractères nucléaires des cellules lymphoïdes. Ces faits sont conformes aux études cytologiques optiques (RIPPEY et SOMMERS) et sont compatibles avec l'hypothèse d'une réaction lymphoïde active dans l'entérite régionale.

-L'ultrastructure des cellules histiocytaires épithélioïdes et géantes confirme d'autre part leur caractère métaboliquement actif. Un fait notable est l'intensité des phénomènes d'endocytose de ces cellules avec de très nombreuses figures lysosomiales et vacuolaires contrastant avec l'absence de débris phagocytés dans ces vacuoles. Des faits analogues ont été notés à propos du granulome sarcoïdosique (KALIFAT, DELARUE et coll.).

III -

E T U D E

PAR LA TECHNIQUE D'IMMUNOFLOUORESCENCE

DES GLOBULINES INTRACELLULAIRES DE LA PAROI DIGESTIVE

DANS LA MALADIE DE CROHN

Cette étude a porté sur 3 cas de maladie de Crohn:

- une biopsie chirurgicale rectale, cas n° 1
- une pièce d'amputation rectale, cas n° 5
- une résection iléocôlique, cas n° 4.

Patients	Siège du prélèvement au niveau de la lésion	Prélèvement à distance en zone macroscopiquement saine	Granulome épithélioïde et giganto- cellulaire
Cas n° 1	Rectum	0	0
Cas n° 5	Rectum ulcération	+ Rectum	0
Cas n° 4	Iléon	+ Iléon	+

A/ TECHNIQUE

1) Principe : immunofluorescence directe. Application de serums fluorescents préparés sur chèvre, antiglobulines humaines IgA, IgC, IgM, sur coupe d'organe. Les antiglobulines se fixent de façon spécifique sur les globulines intracellulaires. L'illumination par les rayons U.V. fait apparaître les cellules contenant l'anticorps teintées d'une vive fluorescence verte.

2) Réalisation technique :

- a) L'organe prélevé doit être frais : 1/2 h à 2 h après l'exérèse. Prélèvements en zone lésionnelle et à distance.
- b) La congélation se fait à très basse température et de façon brusque; le prélèvement est plongé pendant 10 à 15 secondes dans de l'isopentane refroidi pendant une minute par l'azote liquide (-170°).
- c) La coupe au cryostat se fait à une épaisseur de 3 à 4 microns à une température de -20° .
- d) La fixation est faite par l'acétone à -20° pendant 24 heures. Les lames sont ensuite séchées à l'air et réhydratées dans un bain de sérum physiologique pendant une minute.
- e) Chaque sérum conjugué à l'isothiocyanate de fluorescéine est appliqué pendant 1/2 heure. L'excès de sérum fluorescent est enlevé d'abord par un lavage au jet de pissette, puis par deux bains de rinçage à 0° . Les lames sont montées à la glycérine tamponnée à pH 7,6.
- f) L'examen de la préparation se fait sur fond clair avec un microscope Ortholux Leitz avec Orthomat. Pour faciliter le repérage topographique, une lame est colorée par l'hématéine éosine.

3) Causes d'erreurs.

- a) Fluorescence parasite facilement reconnaissable mais pouvant masquer les cellules fluorescentes:
 - poussières, bulles d'air,
 - amas de fluorescéine déconjuguée.
- b) Autofluorescence : fluorescéine propre des fibres élastiques, collagènes, des polynucléaires éosinophiles, des mastocytes.

Tout ceci souligne la subjectivité des résultats obtenus; les artéfacts sont nombreux, le comptage difficile par excès ou par défaut.

c) Difficulté de la quantification : La quantification exacte se heurte à la difficulté d'apprécier la quantité de cellules immunosécrétantes par rapport à la masse tissulaire. Les différentes techniques utilisées (champ par champ, par photographie ou mensuration) manquent de précision. Quant à la proportion des cellules IgA, IgC, IgM les unes par rapport aux autres, elle peut être appréciée par une numération comparative ou par la technique du double marquage (fluorescéine, rhodamine).

B/ RESULTATS

Les résultats sont difficiles à interpréter en raison du nombre insuffisant de cas. On peut cependant souligner les faits suivants identiques dans les trois cas.

1) Au niveau des lésions :

Le chorion muqueux contient d'assez nombreuses cellules lymphoïdes et lymphoplasmocytaires fixant les sérums spécifiques. Elles sont le plus souvent dispersées, sans topographie particulière. Ces cellules sont représentatives des trois classes d'immunoglobulines avec une forte prédominance des IgM; en raison de ces difficultés de quantification, nous ne donnerons des cellules sécrétantes qu'un pourcentage approximatif :

-cellules IgM environ 60%

-cellules IgA environ 30%

-très rares cellules IgG

Ces faits sont retrouvés dans les trois cas étudiés.

De volumineux îlots lymphoïdes à cheval sur la musculaire muqueuse furent identifiés dans deux cas. A leur périphérie, tant dans le chorion muqueux que dans la sous-muqueuse, on observait plusieurs cellules immunosécrétantes uniquement IgM. Aucune cellule immuno-fluorescente ne fut observée à l'intérieur des amas lymphoïdes.

2) A distance des lésions :

Il ne semble pas exister une augmentation du nombre des cellules immunosécrétrices du chorion. Les cellules sont dispersées avec des rapports parfois très étroits avec les glandes. La seule anomalie notable est la présence à côté des cellules IgA de nombreuses cellules IgM (environ 40%).

On n'observe pas de dépôts périvasculaires, ni de fluorescence des entérocytes.

C/ DISCUSSION

1) La muqueuse digestive normale est très riche en cellules immunosécrétrices. C'est à CRABBE que nous devons l'étude la plus précise des immunoglobulines contenues dans les plasmocytes de la muqueuse gastro-intestinale. Celle-ci se singularise par la très nette prédominance des plasmocytes IgA qui représentent 80% de toutes les cellules contenant des immunoglobulines, alors que les plasmocytes IgG sont très peu nombreux (moins de 5%), les cellules contenant l'IgM sont plus abondantes (12%). Ces pourcentages se retrouvent approximativement d'une extrémité à l'autre du tractus digestif. Notons seulement que le nombre global des cellules immunosécrétrices est plus important dans la muqueuse duodéno-jéjunale.

2) Dans la maladie de Crohn, les études en immunofluorescence sont pauvres et fragmentaires.

-Citons le travail de DEODHAR (1969) qui utilise un antisérum fluorescent total sur des fragments de paroi côlique sans étude quantitative précise. Il observe une augmentation très importante des immunoglobulines aussi bien dans la maladie de Crohn que dans la rectocôlite ulcéro-hémorragique, mais, fait particulier, il existerait dans la maladie de Crohn une topographie périvasculaire de ces dépôts.

-GELZAYD (1969) étudie les cellules immunosécrétantes de la muqueuse rectale chez 8 sujets normaux et dans 9 cas de rectocôlite ulcéro-hémorragique. Dans le groupe témoin, nous retrouvons 3 cas de maladie de Crohn à localisation rectale. Les résultats quantifiés montrent une diminution totale des cellules immunosécrétantes dans la maladie de Crohn.

Quantification (C.D.I.) : Indice de densité cellulaire = nombre de cellules comptées par poids de papier calque.

CDI	Crohn	Sujets normaux	RCH
Cellules IgA	61	80	43
Cellules IgM	7,5	6	5,4
Cellules IgG	1,8	2,5	1,3
Total cellules Ig	71,3	88,5	49,7

On peut donc noter chez les patients atteints de maladie de Crohn une diminution des plasmocytes IgA et IgG, une augmentation modérée des plasmocytes IgM. En fait, le nombre de cas étudiés est insuffisant, le siège exact des prélèvements par rapport aux lésions non précisé.

-Enfin, le travail de SOLTOFT (1969) concerne des biopsies jéjunales : 9 patients atteints d'entérite régionale, 6 de rectocôlites hémorragiques et 8 témoins. Ces biopsies ont porté en zone saine histologiquement. (quantification : pourcentage de cellules immunosécrétantes par rapport à la surface tissulaire).

Les résultats montrent que, dans les deux maladies, rectocôlite et Crohn, la richesse de la muqueuse en cellules immunosécrétrices est globalement augmentée avec peut-être un peu plus de netteté dans la maladie de Crohn. D'autre part, il n'existe que des modifications minimales du pourcentage des cellules dans l'entérite régionale alors que dans la rectocôlite l'augmentation porte davantage sur les cellules IgM et IgG.

3) Conclusion

On pouvait s'attendre à trouver dans la paroi digestive des modifications quantitatives ou qualitatives de la distribution des cellules immunosécrétrices dans une maladie où la richesse de l'infiltrat lymphoplasmo-cytaire est connue.

Malheureusement, les résultats sont discordants et difficiles à interpréter étant donné le nombre trop restreint de cas, la diversité des matériaux utilisés.

Nous avons retrouvé quant à nous, au niveau du granulome, une augmentation globale du nombre des cellules immunosécrétantes avec une prédominance de cellules IgM. A distance, existaient des modifications qualitatives dans la répartition des plasmocytes qui pourraient, de même que les modifications quantitatives retrouvées par SOLTÖFT, traduire une atteinte infrahistologique de la paroi digestive. Mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Fig. 1 - Atteinte cœlique de la maladie de Crohn. Ulcération bordée par un granulome inflammatoire. Sclérose de la sous-muqueuse, peuplée d'ilôts inflammatoires. Epaissement de la sous-séreuse occupée par des amas épithélioïdes et gigantocellulaires.

Hématéine-Eosine-Safran

G = 38 x

Fig. 2 - Volumineux ilôt lymphoïde montrant de petits amas de cellules épithélioïdes, développés dans la sous-muqueuse au contact d'un vaisseau lymphatique distendu.

Hématéine-Eosine-Safran

G = 165 x

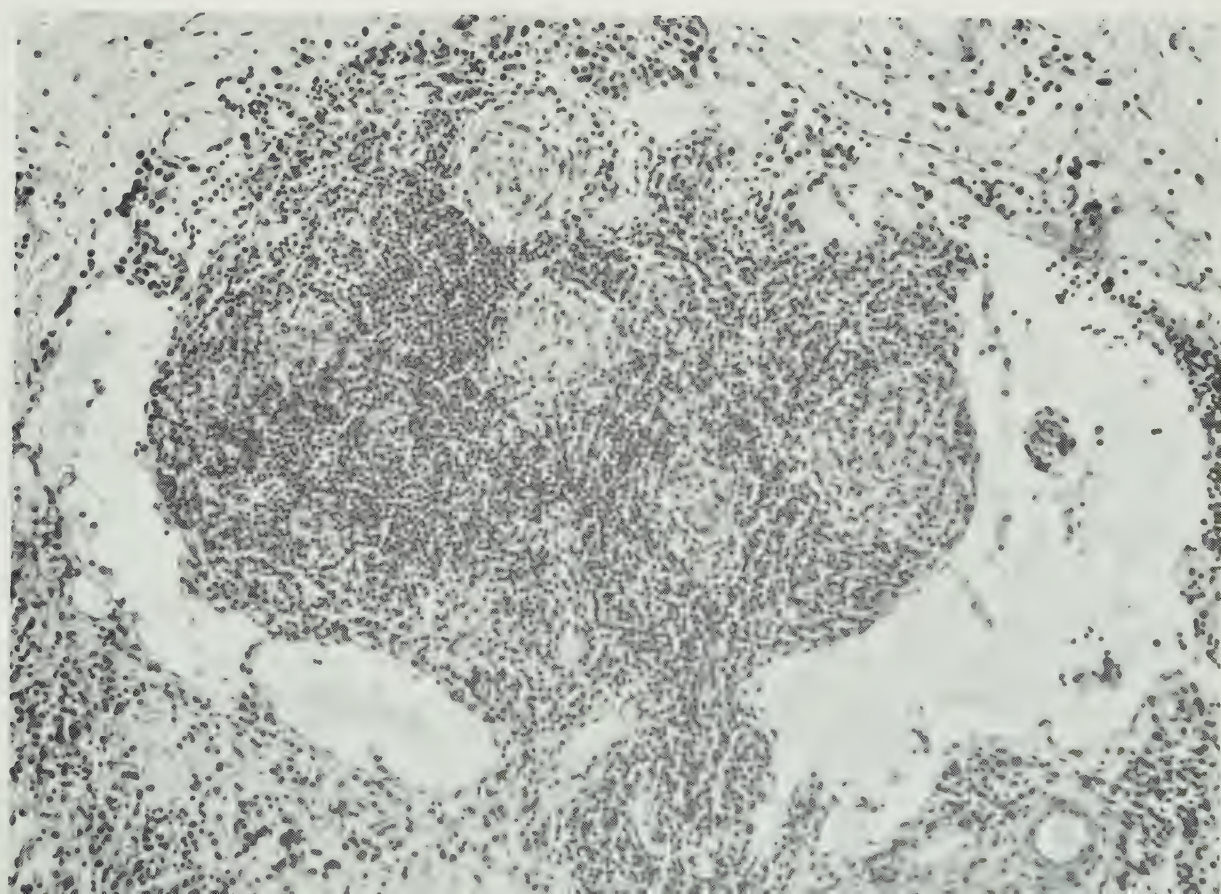
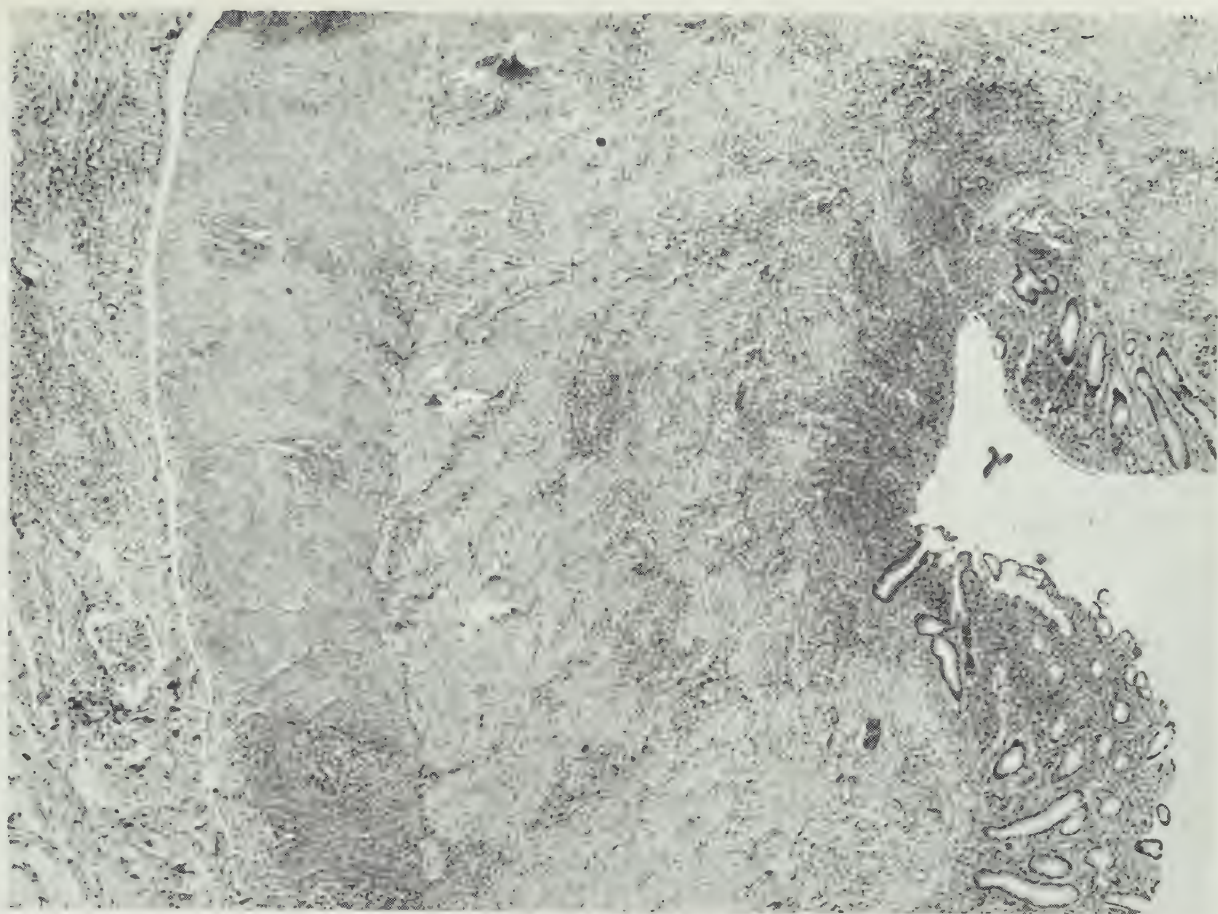


Fig. 3 - Détail de l'infiltrat inflammatoire du chorion muqueux, comportant de nombreux plasmocytes, des cellules histiocytaires et des cellules de morphologie pré-épithélioïde.

Hématéine-Eosine-Safran

G = 1.500 x

Fig. 4 - Cellules épithélioïdes et cellules géantes pauci-nucléées disséminées au sein du granulome inflammatoire.

Hématéine-Eosine-Safran

G = 1.350 x

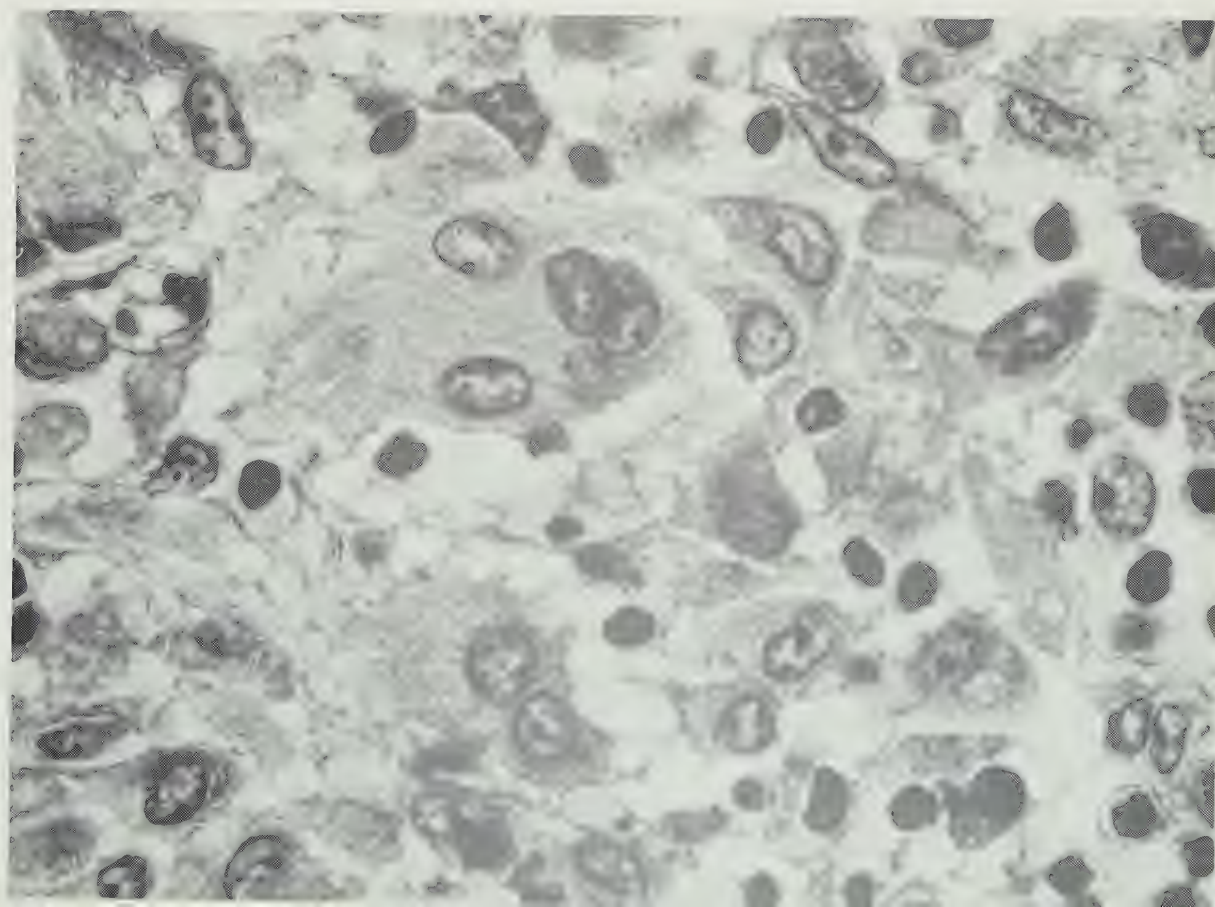
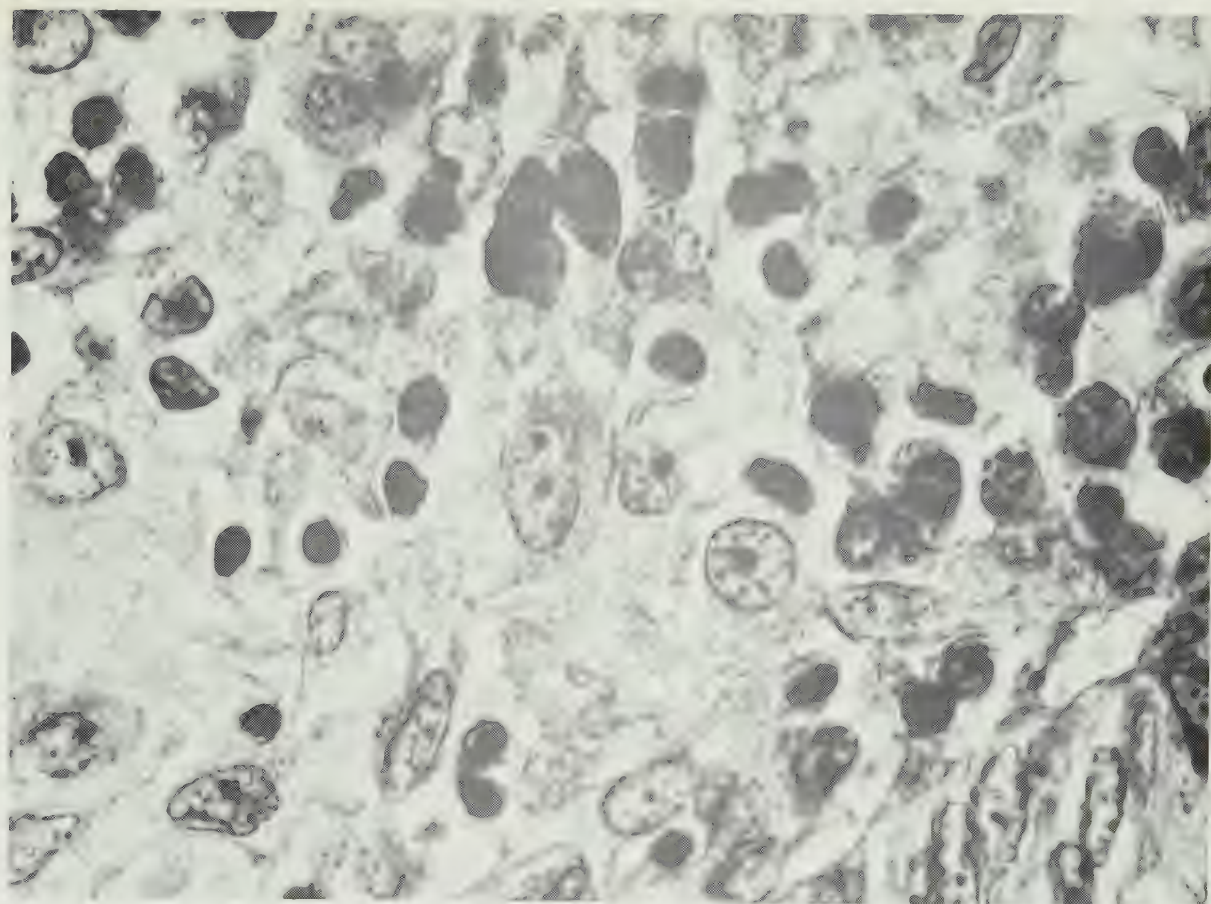


Fig. 5 - Cellules géantes plasmodiales présentant dans son cytoplasme de nombreuses inclusions vacuolaires de taille variable.

Hématéine-Eosine-Safran

G = 1.350 x

Fig. 6 - Prélèvement de muqueuse rectale. Présence dans le chorion de quelques plasmocytes IgM mêlés à des polynucléaires éosinophiles autofluorescents.

Immunofluorescence sur coupe au cryostat.

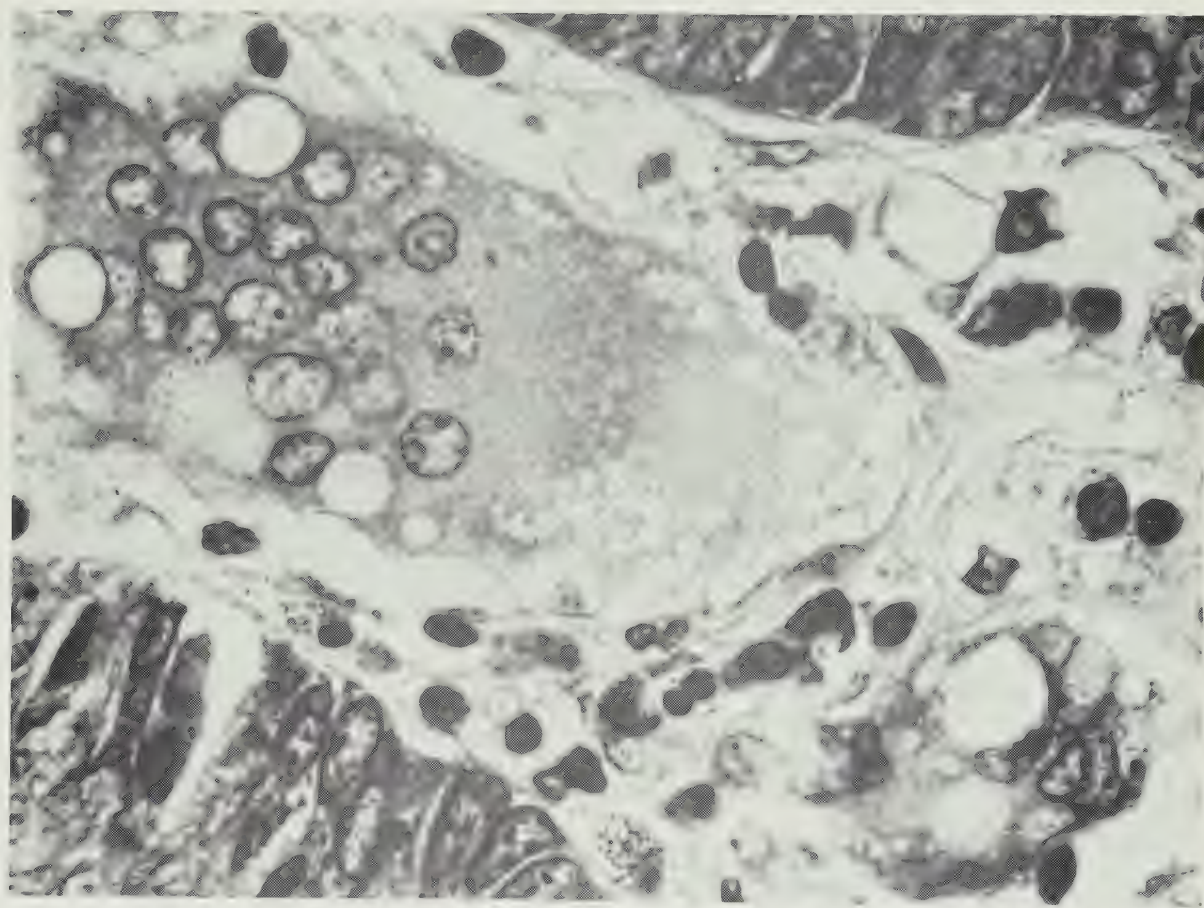


Fig. 7 - Cellules géantes à multiples noyaux. Richesse des organelles cytoplasmiques et des formations vacuolaires.

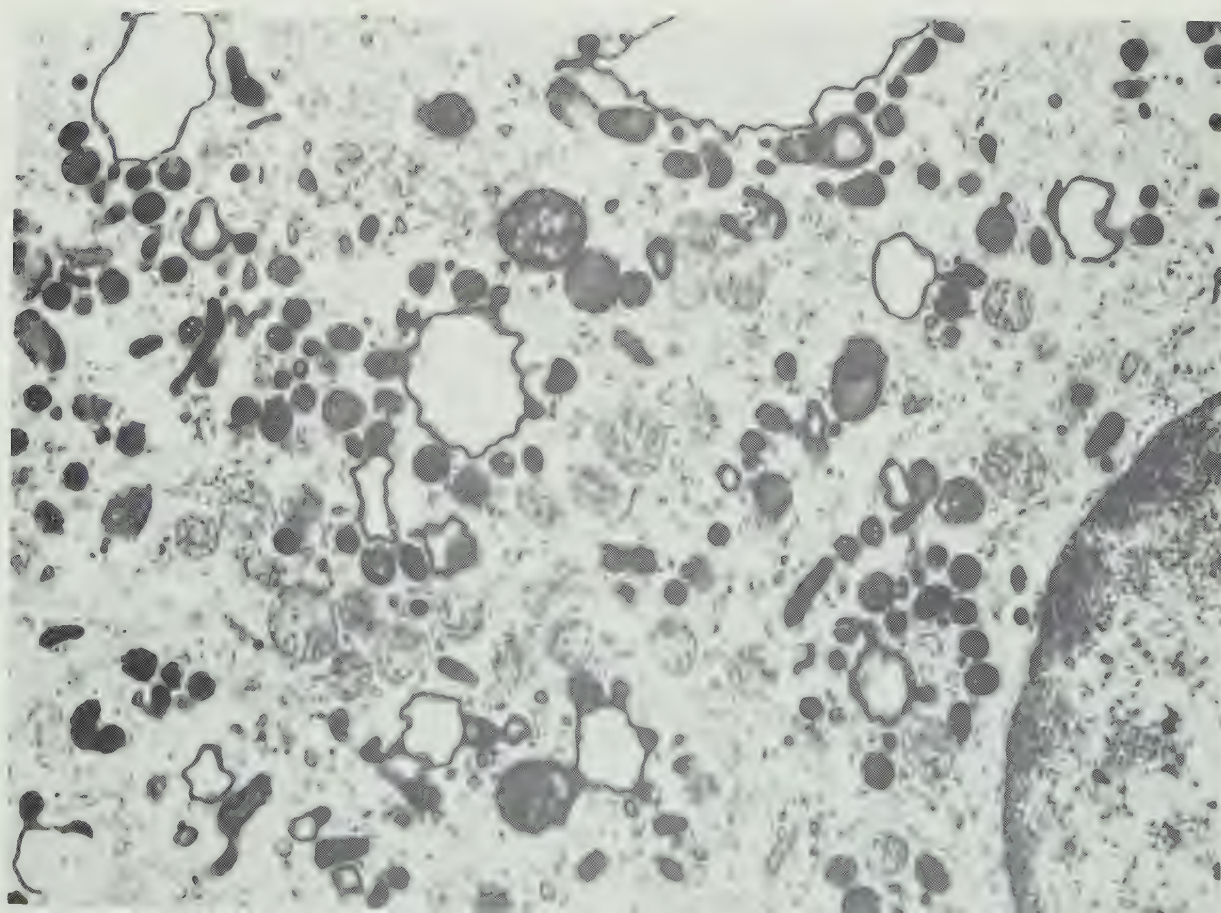
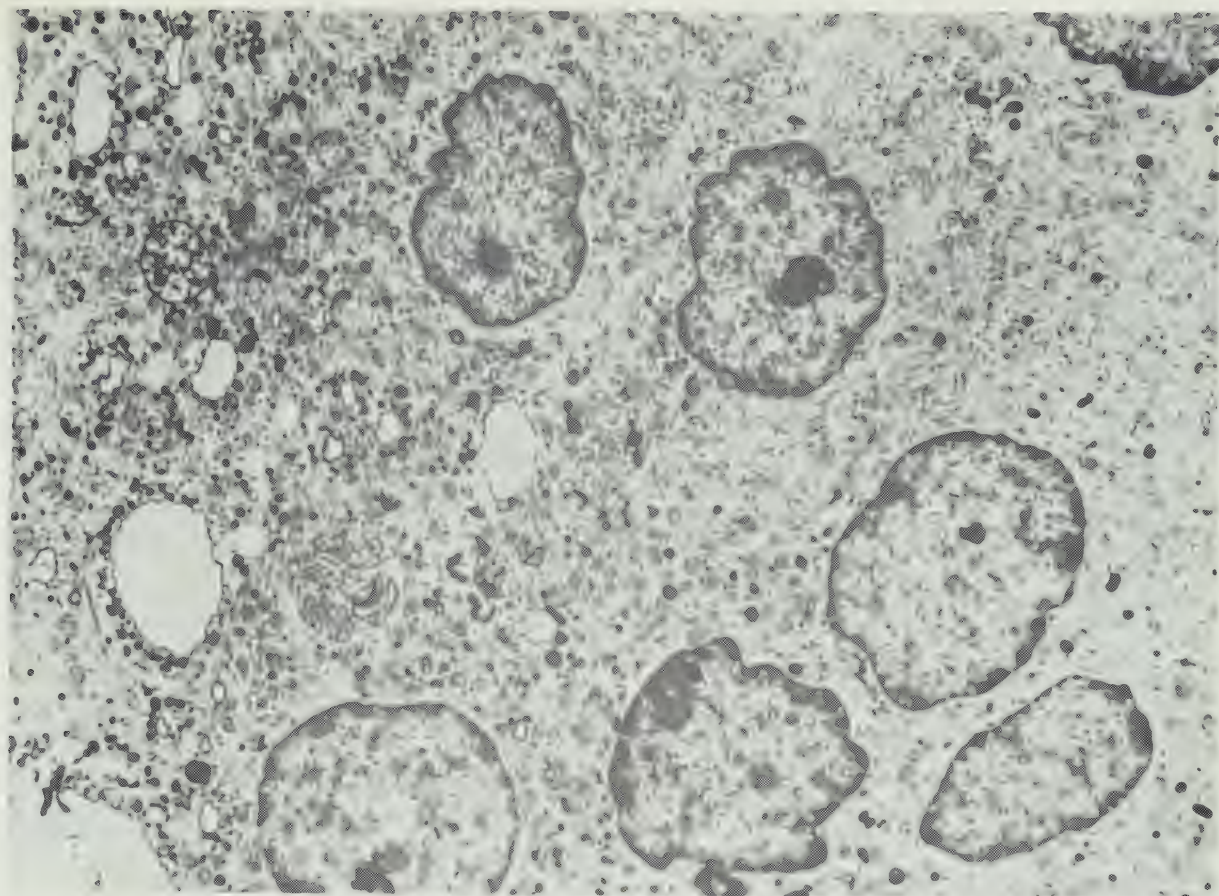
Uranyl-Plomb

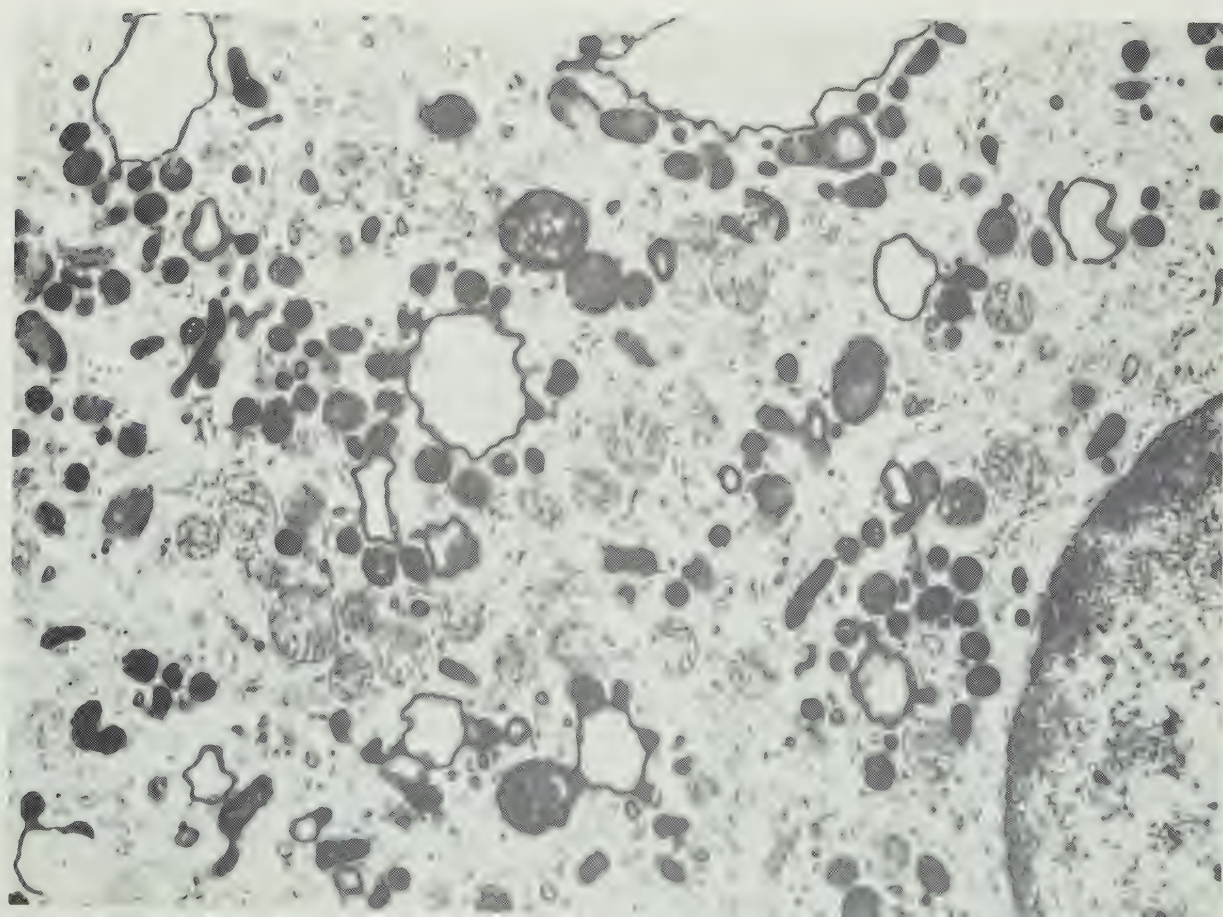
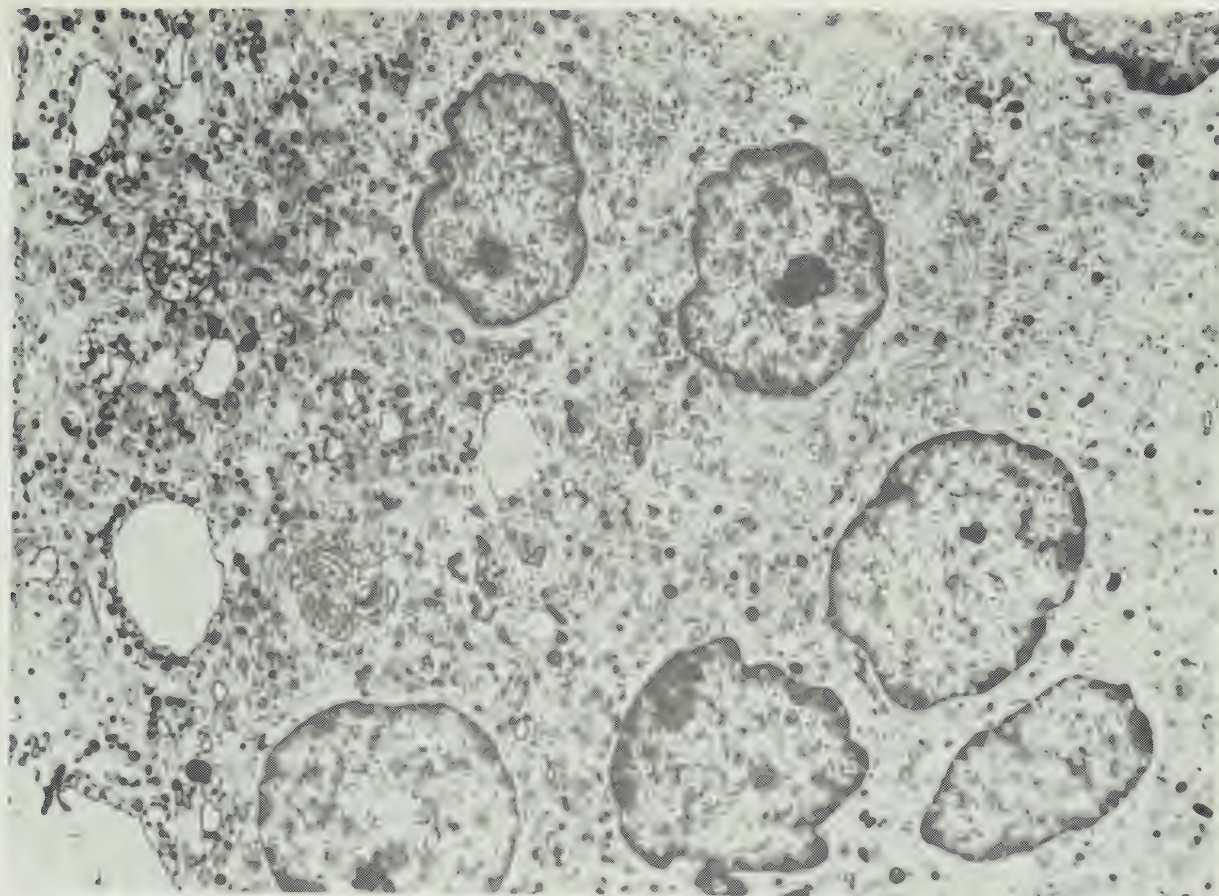
G = 3.000 x

Fig. 8 - Détail de la figure précédente. Nombreuses vacuoles de taille variable souvent cernées par de nombreuses micro-vésicules, des lysosomes primaires polymorphes, parfois vacuolisés, disposés comme un système satellite. Les images d'accolement, de coalescence, de fusion, entre les corps lysosomiaux et les vacuoles phagocytaires sont très nombreuses, témoignant de l'intensité des phénomènes d'endocytose et de digestion intra-cellulaire.

Uranyl-Plomb

G = 16.000 x





D O N N E E S P H Y S I O - P A T H O L O G I Q U E S

Peu de maladies ont suscité autant d'études que la maladie de Crohn. Elle conserve son mystère et dans l'ignorance où l'on est de son agent causal, il est difficile d'en définir la pathogénie.

On peut aborder son étude sous l'angle, tour à tour, des données génétiques, bactériologiques et immunologiques.

Ses associations et ses complications, l'effet de certains médicaments à visée étiologique peuvent également aider à la compréhension de la maladie.

I - FACTEURS G E N E T I Q U E S

Les nombreuses publications de cas familiaux de maladie de Crohn sont de nature à suggérer l'intervention d'un facteur génétique dans l'étiologie de cette maladie.

-SHERLOCK en 1963 signale une famille comportant 5 membres atteints de maladie de Crohn et 2 de rectocôlite.

-KUSNER et SPENCER, la même année, étudient l'incidence familiale de l'entérite régionale et de la rectocôlite. Le matériel comporte 1.339 patients, dont 185 atteints d'entérite régionale. 20 d'entre eux (soit 11%) ont un ou plusieurs membres de leur famille présentant une maladie intestinale (12 Crohn, 9 rectocôlites hémorragiques, 1 iléocôlite).

-ATWELL (1965) rapporte 3 Crohn et 3 rectocôlites hémorragiques dans la parenté directe de 92 malades atteints d'entérite régionale (6,5%)

-KYLE en rapporte deux (1 Crohn et 1 rectocôlite hémorragique) chez 65 patients (8%).

-Sur les 145 patients étudiés par LENNAID JONES en 1968, l'incidence familiale est de 6 %.

-Une revue des jumeaux monozygotes est présentée par HISLOP en 1969. 5 cas sont rapportés dans la littérature. Dans chaque cas, les lésions observées furent les mêmes, il existait un parallélisme étroit entre la situation, l'extension et l'évolution de la maladie, la plus grande disparité de temps était de 4 ans.

De cest travaux, nous pouvons tirer les faits suivants :

- une incidence familiale d'appréciation diverse (3 à 11%),
- on ne décrit pas de cas associés chez des conjoints alors que deux parents vivant éloignés peuvent être atteints; l'association la plus fréquente est parents-enfants, ou jumeaux.
- enfin, on note une association familiale de maladie de Crohn et de recto-côlites hémorragiques.

Les mécanismes évoqués (SHERLOCK) sont nombreux.

- 1) Gène autosomique dominant à pénétrance incomplète ou réduite (ex. spondylarthrite ankylosante),
- 2) Interaction combinée de plusieurs gènes (Ex: diabète).
- 3) Prédisposition génétique nécessitant des facteurs d'environnement pour se manifester (ex. déficit en glucose 6 phosphate deshydrogénase),
- 4) En dernier lieu, il existerait deux formes de la maladie, l'une de type génétique, l'autre produite par des facteurs d'environnement (ex. hémochromatose).

Pour l'instant, les questions restent sans réponse.

D'autre part, si certain rapport (SHEEHAN) suggère l'existence d'un facteur génétique commun à l'entérite régionale et au déficit G 6 PD, KATSAROS démonte cette hypothèse: les sujets étudiés étaient israélites, et on connaît la fréquence du déficit en G 6 PD chez de tels sujets; d'autre part, il ne trouve aucun déficit en G 6 PD chez 69 patients anglais atteints de maladie de Crohn.

En conclusion,

L'importance du facteur génétique suggérée par de nombreux auteurs ne semble pas excéder une simple prédisposition familiale, ni pouvoir éclairer la pathogénie de la maladie.

II -

LES DONNEES BACTERIOLOGIQUES

ET EPIDEMIOLOGIQUES

Les lésions granulomateuses de la maladie de Crohn sont de nature à suggérer une origine infectieuse; certes, ni bactérie, ni agent mycosique, ni virus n'ont pu jusqu'à présent être rendus responsables de l'affection. Toutefois, certains travaux récents semblent ouvrir à cet égard une voie nouvelle.

A) Données épidémiologiques

L'abord épidémiologique descriptif et analytique cherche à extérioriser des facteurs prédominants ethniques, géographiques, socio-professionnels. Les travaux sont nombreux (Oxford, Ecosse, Baltimore, Norvège, Australie, Rouen). On peut en retenir les conclusions suivantes :

-La fréquence de la maladie d'accroît d'année en année surtout depuis 1960. Cette progression ne semble pas uniquement en rapport avec une meilleure connaissance de la maladie. L'incidence annuelle est en moyenne de 1,6 pour 100.000 habitants (les limites vont de 0,5 à 2,5).

-Bien que les pays anglo-saxons et la Belgique totalisent le plus grand nombre de cas, il semble que toutes les régions du monde soient atteintes par la maladie (Japon, Pays de l'Est).

-Le facteur racial longtemps discuté notamment pour les sujets israélites ou noirs ne semble jouer aucun rôle.

-La répartition est à peu près égale dans les deux sexes.

-Le niveau social serait peut-être plus élevé chez les patients atteints de maladie de Crohn (MONK) que dans la population normale.

En conclusion, l'épidémiologie est complexe, différente de celle des maladies infectieuses, mais deux faits semblent importants à retenir : la fréquence croissante et la prédominance géographique.

B) La recherche bactériologique.

Entreprise dès l'individualisation de la maladie en 1932, elle est toujours restée négative: l'histopathologie, les cultures de tissu crohnien, n'ont jamais permis de déceler de germe.

L'étude de la flore du grêle par aspiration (DYER NH, PRIZONT) montre certes une prolifération bactérienne dans de nombreux cas, mais ces modifications semblent secondaires aux sténoses et à la stase (syndrome de l'anse exclue). Les mêmes réserves peuvent être faites à propos des travaux de GORBACH (1968) qui note une augmentation importante des coliformes fécaux.

La recherche de *Yersinia Enterocolitica* dans les selles de sujets atteints d'affection de la région iléo-caecale (NILHEN 1967) permet de retrouver ce germe chez 8 malades sur 10 atteints d'iléite terminale; les cultures négatives correspondant à des malades iléectomisés. Rien ne permet d'adopter la conclusion des auteurs et d'attribuer à ce germe un rôle étiologique.

Signalons également dans l'étude d'ALUWIHARE en microscopie électronique la découverte de corps bactériens polymorphes dans la muqueuse et la sous-muqueuse côliques, à distance des lésions. Ce fait n'est pas retrouvé chez les sujets normaux ou atteints de R.C.H.

La similitude des lésions histologiques a fait soulever depuis longtemps le problème des rapports entre la maladie de Crohn et l'infection tuberculeuse.

FIELDING (1970) notait que 9 de ses malades atteints de maladie de Crohn avaient dans leurs antécédents une tuberculose pulmonaire ou ganglionnaire et que deux développèrent secondairement une tuberculose, l'une intestinale, l'autre pulmonaire. De la succession de ces deux maladies dans le temps, il tire l'hypothèse d'une filiation étiologique que nous discuterons plus tard.

En fait, ce sont surtout les mycobactéries atypiques capables expérimentalement par injection à l'animal de provoquer des lésions histologiques granulomateuses qui sont l'objet des travaux actuels. La recherche de MORGANROTH et WATSON (1971) d'anticorps sérique précipitant l'antigène mycobactérien atypique de Runyans (groupe I, II, III) associée aux tests cutanés d'hypersensibilité retardée aux mêmes antigènes fut négatif chez 24 patients atteints d'entérite régionale. Ces résultats ne permettent pas d'exclure qu'une mycobactérie appartenant à un autre groupe puisse être responsable de la maladie.

Que cette mycobactérie soit présente sous forme lysogénique a été suggéré à la fois par la faillite des méthodes bactériologiques courantes et par les arguments suivants :

-les bactériophages sont capables de convertir certaines bactéries en un état dit lysogénique dans lequel elles ne peuvent être mises en évidence alors qu'elles conservent leur antigénicité;

-l'existence de mycobactériophages est prouvée dans la sarcoïdose et dans la tuberculose, mais dans cette dernière, seulement, s'accompagne d'anticorps neutralisants.

Si aucune recherche de mycobactériophage et d'anticorps neutralisants n'a été publiée dans la maladie de Crohn, la responsabilité d'une mycobactérie sous forme lysogénique est séduisante et les études doivent être poursuivies dans ce sens.

C) La recherche d'un virus.

Les travaux de KYLE (1963) sur la recherche d'anticorps sériques contre les groupes des adénovirus (par le teste de fixation du complément) et contre les 6 groupes de virus coxsakie B (test de neutralisation du complément) ne révélèrent aucune différence entre les sujets atteints de maladie de Crohn et les témoins. Bien plus, les tentatives d'isolement d'un virus à partir de la paroi digestive et des ganglions malades furent négatives.

GROTSKY (1970), tenant compte de la présence chez les patients atteints de sarcoïdose de titres élevés d'anticorps contre un virus herpes like, dose ces anticorps chez 19 sujets atteints de Crohn; les résultats trouvés ne diffèrent pas des sujets normaux.

Une étude plus intéressante est celle de TOMENIUS en 1963 qui trouva chez 7 des 8 patients atteints de Crohn testés, une I.D.R. de Frei positive : réaction croisée avec un organisme ressemblant au virus lymphogranulomateux ? Malheureusement, il semble que ce travail soit resté sans suite.

D) Nous terminerons ce chapitre en détaillant le travail de MITCHELL (1970) qui tend à démontrer l'existence d'un agent transmissible dans la maladie de Crohn.

Technique:

Inoculation de tissu crohnien intestinal ou ganglionnaire dans le coussinet plantaire de souris normales ou thymectomisées de même âge, de même poids.

Résultats:

Dans un nombre non négligeable de cas, les coussinets plantaires présentèrent des lésions histologiques granulomateuses caractéristiques (5 cas sur 8). Ces granulomes pouvaient s'observer entre 6 et 24 mois après l'inoculation. Les réactions inflammatoires précoces observées chez quelques souris inoculées avec des tissus non crohniens (7 cas sur 58) furent transitoires.

Parallèlement, l'auteur pratique l'I.D.R. de Kweim sur l'oreille des 17 souris inoculées par l'homogénat de tissu crohnien. 6 réponses furent positives, elles s'associaient dans tous les cas à un granulome du coussinet plantaire.

Enfin, 2 souris développèrent des lésions granulomateuses iléales, une de ces dernières présentait également un granulome hépatique.

Il est à noter qu'aucune différence ne fut notée entre les souris normales et thymectomisées.

Première (et seule) expérience de transmission directe de la maladie de Crohn à l'animal, cette étude suggère qu'il existe un agent trans-

missible contenu dans les tissus crohniens; aucune mycobactérie ne put être isolée en culture ni par inoculation des homogénats de tissus utilisés.

En résumé,

L'existence d'un agent transmissible responsable de la maladie de Crohn est suggéré par le travail de MITCHELL.

Aucun micro-organisme n'a pu jusqu'à présent être mis en évidence mais rien ne permet d'éliminer un virus ni un agent bactérien sous forme lysogénique (mycobactérie atypique en particulier).

III - D O N N E E S I M M U N O L O G I Q U E S

Les travaux intéressant les phénomènes immunologiques dans la maladie de Crohn sont nombreux et les résultats proposés le plus souvent contradictoires.

De ces phénomènes, on a voulu tirer deux ordres d'arguments :

- d'une part pour tenter de préciser la cause de la maladie,
- d'autre part pour montrer ses relations éventuelles avec la sarcoïdose en raison de leur communauté lésionnelle ou avec une autre affection digestive faisant intervenir des réactions immunitaires, la rectocôlite hémorragique.

A) IMMUNITÉ CELLULAIRE

- 1) Les réactions tuberculiniques ont été pratiquées de longue date tant pour éliminer une tuberculose iléocaecale, diagnostic différentiel classique, que pour découvrir une anergie tuberculinique.

BLACKBURN en 1939, PHEAR en 1958, WILLIAMS en 1963, trouvent des réactions négatives chez environ 70% des sujets. La prédominance des réactions négatives chez les malades atteints de maladie de Crohn était considérée comme une caractéristique immunologique de la maladie jusqu'aux travaux de

FLECHTER en 1967 qui, faisant une étude comparative entre 71 sujets atteints de maladie de Crohn et 71 sujets de même âge, de même sexe, de même milieu social, ne présentant pas de troubles des fonctions immunitaires, concluait à une similitude des résultats. Il obtenait, en effet, dans les deux groupes 55% de réponses négatives avant 30 ans, 40% après 30 ans. L'auteur conclut que le seul intérêt des réactions tuberculiniques est d'éliminer une tuberculose.

2) A plusieurs reprises des essais furent tentés pour trouver un test immunologique spécifique de la maladie de Crohn analogue à celui de Kweim pour la sarcoïdose.

SANDERS en 1964, en pratiquant des injections intradermiques d'homogénats de ganglions prélevés sur une pièce opératoire de maladie de Crohn testa 9 Crohns, 9 témoins; le prélèvement histologique au point d'injection eut lieu 3 semaines plus tard. L'aspect fut jugé identique chez les Crohn comme chez les témoins. Ce fut celui d'un simple granulome à corps étranger.

En 1965, WILLIAMS reprend cette étude et essaie d'établir l'activité antigénique du tissu crohnien par des tests cutanés et des tests sérologiques de précipitation en utilisant des extraits de côlon, d'iléon et de ganglions crohniens. 50 sujets atteints de la maladie, 20 sujets atteints de rectocôlite ulcéro-hémorragique soumis à la corticothérapie furent ainsi explorés. Les résultats ont été décevants: la réaction cutanée jugée sur la simple inspection se traduisait par une zone érythémateuse s'effaçant en 6 h, et durant les 6 semaines suivant l'injection on ne notait l'apparition d'aucun nodule.

En fait, le caractère infructueux de ces explorations n'élimine pas formellement la possibilité d'obtenir une réaction d'hypersensibilité spécifique. On connaît pour la sarcoïdose la difficulté d'isoler un extrait actif, et il est possible que les résultats négatifs tiennent aux extraits utilisés.

3) Le test de Kweim.

Il était tentant d'utiliser le test de Kweim, test cutané considéré longtemps comme spécifique de la sarcoïdose mais de signification immunologique discutée, à cette autre maladie granulomateuse d'étiologie inconnue.

Les premiers résultats furent négatifs : WILLIAMS (1960) (Etude portant sur 50 patients).

Mais MITCHELL en 1969, puis en 1970, va trouver 50% de résultats positifs. Le protocole utilisé est le suivant:

- malade en période évolutive non traité par les corticoïdes,
- injection sous-cutanée de 0,15 ml d'extraits tissulaires,
- biopsie 4 à 6 semaines après l'injection.

Il utilise plusieurs extraits différents:

- 84 patients sont testés par le lot 5 de Rate K 12 avec 46% de résultats positifs.
- 5 patients testés par le lot 14 de Rate K 12: 3 résultats positifs.
- 29 patients testés par injection simultanée en deux endroits différents, l'une de rate K 12 (lot 5), l'autre de Rate Hurley avec 14 résultats positifs, concordant pour les deux lots d'extraits différents, ce qui permet d'exclure une différence de sensibilité due à des matériaux différents.

-l'aspect des réactions cutanées est le même que celui observé chez les sujets atteints de sarcoïdose.

KARLISCH, en décembre 1970, obtient des résultats analogues chez 20 sujets testés avec une suspension de rate Hurley (13 réactions positives).

Ces résultats permettent de postuler l'identité, ou du moins la similitude, de l'antigène responsable, induisant une réactivité croisée entre la sarcoïdose et l'iléite régionale.

Mais une dernière publication, SILZBACH en 1971, remet en question cette hypothèse. Il utilise également deux extraits différents : rate K 12 (lot 1) et rate J (lot 10). Sur les 23 Crohns testés, aucune réaction positive, mais 7 réactions à corps étranger. Parallèlement, sur 30 sarcoïdoses, 26 réponses positives pour chaque extrait (85% des cas). Pour 15 témoins : 15 réponses négatives.

Comment expliquer la discordance de ces résultats ?

- Matériel utilisé de spécificité et de sensibilité incertaines,
- Malades pris à des stades différents de la maladie, ou encore diagnostic incorrect,
- enfin, influence ethnique ou géographique. Les résultats différents étant observés en Angleterre et aux Etats-Unis. On sait en effet que la lèpre tuberculoïde s'accompagne de réactions de Kveim positive dans certains pays, négative dans d'autres.

Quant à ISRAEL (1971), il remet en cause la valeur du test de Kweim. Une classification des sujets atteints de sarcoïdose en deux groupes: avec ou sans atteinte ganglionnaire, semble prouver que le test de Kweim n'est positif qu'en cas d'adénopathie persistante et ceci quelles que soient la sévérité des manifestations cliniques et les atteintes viscérales de la maladie. Il récuse d'autre part le test de Kweim comme test d'hypersensibilité retardée en s'appuyant sur la négativation de ce test lors de la disparition des adénopathies alors que les autres stigmates immunologiques persistent longtemps après la guérison clinique. Enfin, la positivité de réaction chez des sujets porteurs d'adénopathies chroniques d'autre origine: tuberculose, mononucléose, et également maladie de Crohn, suggère à l'auteur que le test de Kweim est une réaction immunologique non spécifique en rapport avec des adénopathies persistantes.

Cette conception a été vivement combattue par d'autres auteurs, TURIAF en particulier.

4) Les autres tests cutanés d'hypersensibilité cellulaire.

Les tests classiques utilisant la candidine, l'antigène ourlien, le trichophyton, ont été étudiés par BINDER en 1966. Les pourcentages de réponses positives furent à peu près équivalents pour les trois groupes d'antigène, dans 16 cas de maladie de Crohn, 16 cas de rectocôlite hémorragique, 9 cas de côlite granulomateuse et chez 19 témoins. GEFFROY trouve des résultats identiques.

Le test au D.N.C.B. semble plus intéressant. Il explore en effet la réponse d'hypersensibilité cellulaire de l'organisme à un antigène nouveau et puissant.

VERRIER-JONES en 1969 utilise ce test chez 26 patients atteints de maladie de Crohn et chez 20 témoins.

Technique:

Induction par application de 0,1 ml de solution à 10% de D.N.C.B. Réinduction 3 semaines plus tard. Une réponse positive se traduit par une induration et quelques vésicules, 3 à 8 jours après la réinduction. A l'histologie: infiltrats lymphocytaires et cellules géantes.

Résultats:

Ils diffèrent de façon significative; chez 20 témoins on observe une réaction positive dans tous les cas, alors que sur 26 Crohn, il existe 15 réponses négatives.

D'autre part, des résultats négatifs s'accompagnent de réactions tuberculiniques positives et des réponses positives de tests tuberculiniques négatifs.

En conclusion, il semble que les sujets atteints de maladie de Crohn présentent un défaut de l'hypersensibilité retardée au D.N.C.B., et que le D.N.C.B. et la tuberculine testent des aspects différents des réponses immunitaires.

Le D.N.C.B. teste l'induction de l'hypersensibilité, la tuberculine une sensibilité déjà existante.

(Récemment, on a pu critiquer le test au D.N.C.B. comme témoin de l'hypersensibilité retardée et chez des malades atteints de maladie de Hodgkin on a constaté que la réaction macrophagique induite par l'injection sous-cutanée d'huile de crotton était déprimée de façon parallèle à celle du test au D.N.C.B.).

5) Le test de migration leucocytaire

La migration des leucocytes du sang périphérique in vitro peut être inhibée par des antigènes spécifiques. Cette inhibition pour un antigène donné est considérée comme l'expression d'une hypersensibilité cellulaire.

BENDIXEN en 1967, puis en 1969, teste ainsi les leucocytes des malades atteints d'entérite régionale et de rectocôlite hémorragique.

Des muqueuses saines côliques, jéjunales et caecales sont utilisées comme substance antigénique. Si une inhibition de la migration leucocytaire est démontrée dans la rectocôlite hémorragique, les résultats sont identiques chez les sujets atteints de Crohn et chez les témoins.

DYKES (1970) par une technique analogue met en évidence une hypersensibilité cellulaire à un antigène non tissulaire, fécal.

Méthode: Migration des macrophages de cobayes combinés aux lymphocytes des sujets testés en présence d'un antigène fécal (selles humaines homogénéisées, centrifugées et filtrées).

Patients: 6 Crohn et 2 rectocôlites hémorragiques.

Résultats: une inhibition de la migration est retrouvée chez 5 des 6 patients atteints de Crohn; par contre, la migration est normale dans les deux cas de rectocôlite.

Le problème est de savoir si ces résultats traduisent une hypersensibilité à un antigène fécal spécifique (de nature inconnue) ou témoignent simplement d'une réaction à un produit toxique.

WILLOUGHBY récemment (1970) utilise des extraits de rate normale et sarcoïdique (K 19) comme substances antigéniques.

Le groupe de patients comportait 22 Crohn (6 traités par corticothérapie), 9 rectocôlites hémorragiques et 9 contrôles.

Résultats: 67% des sujets atteints d'entérite régionale montraient une inhibition de la migration leucocytaire en présence d'extraits sarcoïdosi-ques; le traitement corticoïde semble amoindrir cette inhibition. Il n'est observé aucune modification avec la rate normale dans la maladie de Crohn, et avec les 2 extraits antigéniques dans la rectocôlite hémorragique et le groupe témoin. Les seuls patients présentant des résultats similaires à ceux des sujets atteints de maladie de Crohn sont deux malades porteurs d'une sarcoïdose.

6) Transformation blastique des lymphocytes du sang périphérique en présence de phytomitogène.

Plusieurs travaux utilisant la phytohéماغglutinine (PHA) ont été publiés : les résultats sont discordants :

SHORTER (1970), GEFFROY (1971) ont des résultats normaux.

WALKER (1969) observe une dépression significative de la capacité de transformation blastique dans la maladie de Crohn, mais note un test normal chez plusieurs malades. Ces résultats paraissent indépendants de la sévérité ou de l'extension de la maladie.

L'étude la plus poussée est celle de BROWN (1970) qui utilise 3 phytomitogènes : PHA, Con A (Conconavalan A) et PWM (Pokeweed mitogen). Les résultats à 3 jours montraient une réponse anormalement lente avec PHA et Con A, alors que la réponse est normale avec PWM.

Ces résultats tendent à prouver qu'il existe un déficit de l'immunité cellulaire et suggèrent que le déficit immunitaire ne touche que quelques populations de lymphocytes sanguins.

7) Cytotoxicité in vitro des lymphocytes contre l'épithélium cœlique.

Dans une première étude, SHORTER en 1969 met en évidence un effet cytotoxique des lymphocytes du sang périphérique contre les cellules épithéliales cœliques (incubées à 37° durant 4 h en présence de complément) chez des sujets atteints de rectocœlite ou de Crohn cœlique. Ces effets sont supprimés par la cœlectomie totale ou la résection du segment atteint.

Dans une deuxième étude en 1970, il teste des lymphocytes de patients atteints de rectocœlite, de Crohn cœlique, et de sujets sains, incubés 4 jours en présence de E. coli O 119 B 14

de PPD tuberculine

de PHA

Les lymphocytes de sujets normaux incubés 4 jours avec E. coli O 119 deviennent cytotoxiques pour la muqueuse cœlique, confirmant par là leur parenté antigénique alors que les lymphocytes de rectocœlite et de Crohn voient dans les mêmes conditions leur cytotoxicité diminuée. Les résultats sont inchangés avec la PHA ou les PPD tuberculine. Aucune cytotoxicité n'est observée contre la muqueuse iléale.

Cette sensibilisation des lymphocytes est vraisemblablement la conséquence des lésions cœliques elles-mêmes.

B) IMMUNITE HUMORALE

Certains faits ont attiré l'attention sur une éventuelle perturbation de l'immunité humorale:

- la richesse des réactions inflammatoires en plasmocytes,
- la taille de ces plasmocytes plus grande que la normale (RIPPEY et SOMMERS),
- leur aspect jeune en microscopie électronique traduisant une activité intense (ALBOT).

L'étude des immunoglobulines sériques en a été la première étape.

1) Les immunoglobulines sériques.

L'étude du taux sanguin des immunoglobulines a donné des résultats variables selon les auteurs. La plupart rapportent des taux normaux ou parfois un peu élevés d'IgG, d'IgA et d'IgM (BENDIXEN, DEODHAR, JENSEN). KRAFT, par contre, sur 41 cas, rapporte une baisse significative des IgM et des IgG. Quant aux IgA sériques, KRAFT les trouve modérément élevées et HOBBS, étudiant un groupe de patients présentant une malabsorption, trouve les taux sériques d'IgA nettement élevés chez 8 malades sur 10.

2) Métabolisme des immunoglobulines

Les taux sériques normaux d'immunoglobulines n'excluent pas la possibilité de modifications importantes de leur métabolisme. Le métabolisme des IgG et des IgM a été étudié par BENDIXEN en 1968, l'autre par JENSEN en 1970.

Technique:

La durée de vie des IgG et des IgM est estimée par marquage à l'I 131. La perte intestinale par marquage au Fe 59.

Matériel:

BENDIXEN : 10 Crohn (localisation iléale ou côlique)

JENSEN: 12 Crohn dont 8 en période évolutive.

Résultats:

Ils montrent un métabolisme des deux immunoglobulines fortement perturbé :

-Le catabolisme est très augmenté, particulièrement en cas de taux sérique élevé.

-L'excrétion intestinale est également augmentée (notamment pour l'IgG) mais sans relation avec la perte protéique intestinale globale.

-Quant à la synthèse, elle est pratiquement toujours augmentée pour l'IgG.

Pour l'IgM, elle se situe à la limite supérieure de la normale dans la majorité des cas, sauf si le sujet présente un abcès; elle est alors très élevée.

En conclusion:

Les deux immunoglobulines IgM et IgG voient leur catabolisme augmenter de façon importante. La synthèse normale (IgM) ou augmentée (IgG) permet un équilibre qui est vérifié par un taux sérique normal.

On peut donc présumer que les possibilités de synthèse de l'organisme en IgM et en IgG sont normales. On ne retrouve dans la littérature aucune étude du métabolisme de l'IgA dans la maladie de Crohn.

3) Les immunoglobulines des sécrétions digestives.

Les sécrétions intestinales contiennent les trois types d'immunoglobulines en proportions inégales et d'origine différente; l'IgG provient en grande partie du plasma, l'IgM provient soit du plasma, soit d'une synthèse locale.

C'est surtout l'IgA qui attire notre attention:

- elle est l'immunoglobuline prédominante des sécrétions digestives,
- dans les sécrétions elle se présente sous une forme différente de l'IgA sérique par son poids moléculaire et par sa résistance à la dépolymérisation,
- enfin de nombreux arguments, et notamment les études en immunofluorescence (richesse des plasmocytes en IgA dans la muqueuse digestive, présence d'IgA au pôle apical des entérocytes) suggèrent une élaboration locale de l'IgA sécrétoire.

L'IgA synthétisée par les plasmocytes du chorion muqueux serait reprise par les cellules épithéliales, dimérisées, combinée à une glycoprotéine et excrétée dans la lumière digestive sous forme d'IgA sécrétoire, pour y jouer un rôle de défense humorale anti-infectieuse.

Il semble qu'à l'heure actuelle aucune étude n'ait porté sur le taux d'IgA dans le liquide intestinal. Certes, les déficits quantitatifs en IgA sont connus comme responsables d'un tableau de malabsorption bien différent de la maladie de Crohn, quel qu'en soit le mécanisme : prolifération bactérienne du grêle ou atrophie villositaire complète répondant ou non au régime sans gluten; mais rien n'exclut des modifications qualitatives de l'IgA sécrétoire dans la maladie de Crohn.

THOMPSON en 1969, dans un essai de dépistage de l'IgA sécrétoire dans le sérum de sujets sains et de patients présentant divers désordres gastro-intestinaux (dont 38 maladies de Crohn), trouve fréquemment l'IgA sécrétoire dans le sérum des patients du 2ème groupe. Ce fait commun à différentes maladies gastro-intestinales (maladie coeliaque, rectocolite hémorragique, Crohn) suggère une réabsorption digestive d'IgA à travers un épithélium lésé.

4) Association d'une maladie de Crohn et d'une agammaglobulinémie congénitale : EGGERT (1969)

Une observation a été décrite: il s'agit d'un garçon de 18 ans traité pour une agammaglobulinémie congénitale liée au sexe découverte devant des infections récidivantes des voies aériennes. L'apparition d'une diarrhée puis de troubles subocclusifs font découvrir des lésions grêliques évocatrices de maladie de Crohn. On pratique une hémicôlectomie droite emportant les dernières anses grêles. L'examen histologique de la pièce confirme le diagnostic encore que les plasmocytes et les cellules géantes fassent défaut dans le granulome.

Cette observation d'association à une agammaglobulinémie unique dans la littérature démontre que la maladie de Crohn peut se développer en présence de troubles graves de l'immunité humorale.

5) Les anticorps sériques anticôlons.

KOFFLER (1962), WRIGHT (1966), HARRISSON (1965) n'ont pu déceler par les techniques de fluorescence d'anticorps anticôlons dans le sérum de sujets atteints d'entérite régionale.

Des études plus récentes utilisant les tests d'hémagglutination ont donné des résultats différents.

FARMER (1968) dans une étude englobant 35 Crohn cœliques, 41 rectocôlites hémorragiques, 47 autres malades digestifs et 54 malades atteints de désordres immunitaires, constate que le groupe des rectocôlites et des maladies de Crohn diffère nettement des autres par la positivité et le titre des anticorps anticôlons.

THAYER en 1969 par la même technique teste les anticorps sériques hémagglutinants contre :

- le côlon de rate sans germes,
- les selles de rat sans germes,
- Escherichia Coli O 14.

Deux groupes de patients sont étudiés: l'un comportant 55 rectocôlites hémorragiques et 36 Crohn, l'autre 30 sujets sains et 34 patients atteints de lésions diverses. Les résultats sont similaires dans la rectocôlite et dans la maladie de Crohn par la fréquence des titres sériques élevés (supérieurs à 1/16), contre les trois extraits utilisés. Par contre, le groupe témoin montrait rarement (1%) de tels titres sériques d'anticorps. La similitude antigénique entre le côlon de rat et l'Escherichia Coli O 14 est connue et la similitude des résultats est aisée à comprendre.

En fait, toutes les études portant sur les anticorps circulants anticôlons sont passibles de plusieurs objections :

- La première est de méconnaître l'existence de groupes cœliques récemment démontrée,

-La deuxième concerne l'interprétation des résultats et est commune à tous les autoanticorps. Ne sont-ils pas la conséquence du dommage cellulaire (comme au cours de l'infarctus du myocarde) plutôt que le primum movens de la maladie ?

C) EN RESUME

Les résultats des explorations immunologiques trop souvent discordants ou incomplets sont difficiles à interpréter.

L'immunité cellulaire a été appréciée par des études variées:

-L'anergie tuberculinique est contestée par les travaux récents; les autres tests cutanés (candidine, Ag ourlien...) sont normaux; les résultats du test de Kweim très discutés.

-Mais des méthodes nouvelles d'exploration suggèrent des modifications de l'immunité cellulaire associant :

. une dépression de l'immunité cellulaire comme en témoignent:

-les résultats du test au D.N.C.B.

-la diminution du taux de transformation blastique des lymphocytes en présence de phyto-mitogènes,

. une hypersensibilité retardée à certains antigènes: extraits sarcoïdiques, antigène fécal.

Quant à l'immunité humorale, nous avons vu les réserves d'interprétation que devait entraîner la découverte d'anticorps anticôlons. Signalons simplement:

-l'augmentation du métabolisme des IgG et des IgM,

-l'élévation fréquente du taux sérique d'IgA,

-la possibilité en cas d'agammaglobulinémie de voir se développer des lésions crohniennes,

-l'IgA des sécrétions digestives a été peu étudiée.

IV - ASSOCIATIONS ET COMPLICATIONS

Notre but n'est pas de faire une étude clinique des complications de la maladie de Crohn. Nous n'envisagerons pas les complications locales, essentiellement chirurgicales, mais nous citerons seulement certaines manifestations générales et viscérales qui ont le mérite de souligner le caractère parfois diffus des expressions cliniques de la maladie.

La mortalité globale semble se situer aux alentours de 10%, qu'elle soit due à l'évolution de la maladie ou aux complications du traitement chirurgical ou médical.

A) Perturbations nutritionnelles.

L'amaigrissement est fréquent, lié à l'anorexie, à la réduction de l'alimentation qui accompagne les douleurs abdominales, ou à une malabsorption.

La malabsorption connaît plusieurs mécanismes : soit l'exclusion d'un segment intestinal par résection chirurgicale ou par remaniements lésionnels, soit pullulation microbienne et stase réalisant le "wire loop syndrome".

La stéatorrhée est fréquente (1/3 des cas), de mécanisme varié: diminution de la surface absorbante, diminution du pool des sels biliaires par interruption du cycle entéro-hépatique dû à leur malabsorption en cas de lésions iléales, ou une prolifération bactérienne au niveau du jéjunum réalisant une désaturation des sels biliaires.

L'absorption des sucres est peu perturbée ; le test au xylose peut montrer des résultats anormaux comme au cours de toute pullulation microbienne par consommation intraluminale.

L'anémie mégaloblastique est fréquente, essentiellement due à une carence en vitamine B 12 dont le siège d'absorption intestinal est l'iléon.

En dehors de cette malabsorption par atteinte muqueuse ou résection chirurgicale, la prolifération bactérienne peut là encore être en cause.

Il existe parfois un déficit en acide folique qui ne semble pas secondaire à une malabsorption mais à l'augmentation des besoins d'une part, et à la diminution des apports alimentaires d'autre part.

La déperdition protidique, parfois importante, peut être responsable d'une hypo-albuminémie. Elle est liée à l'exsudation protidique au niveau des lésions et peut régresser après résection chirurgicale.

Enfin, il existe fréquemment une augmentation importante de l'eau et des électrolytes fécaux, parfois du magnésium, due essentiellement à l'effet des sels biliaires mal absorbés, sur la muqueuse côlique.

B) Les complications hépato-biliaires

En dehors des localisations granulomateuses hépatiques dont nous avons parlé, les modifications du foie au cours de la maladie de Crohn sont très fréquentes, jugées en particulier sur la biopsie hépatique. La stéatose est banale, liée à l'état de malnutrition. La péricholangite sclérosante est

une complication commune avec la rectocôlite hémorragique, pouvant conduire à un tableau proche de celui de la cirrhose biliaire. Enfin, l'amylose, les abcès du foie, ont été signalés.

L'hépatite d'inoculation est aussi une complication possible de la maladie.

C) Les complications cutanées.

Mac CALLUM en 1968 rapporte que sur 138 cas de maladie de Crohn, 44% ont présenté des manifestations cutanées.

Les plus fréquentes sont les fistules et fissures anales histologiquement spécifiques de la maladie, et les fistules de la paroi abdominale.

En dehors des fistules, les complications cutanées sont rares: l'érythème noueux fréquemment cité dans la littérature, le pyoderma-gangrenosum bien moins fréquent que dans la rectocôlite hémorragique. Plus fréquentes puisqu'elles réunissent 19 cas sur 138 sont les complications liées au syndrome de malabsorption: aphtes, glossite.

DYER en 1970 rapporte la coexistence avec des nodules sous-cutanés histologiquement semblables à ceux que l'on observe dans la péri-artérite noueuse (4 cas). Cette observation reste isolée et demande confirmation.

D) Les complications articulaires.

L'association de spondylarthrite avec la maladie de Crohn est classique, mais leur évolution est strictement indépendante; d'ailleurs,

leur survenue est le plus souvent décalée (la spondylarthrite précéderait la maladie de Crohn dans 2/3 des cas).

A l'inverse, on observe des arthralgies simples et des arthrites inflammatoires touchant fréquemment les membres inférieurs, qui sont le plus souvent contemporaines des troubles intestinaux comme dans la rectocôlite.

E) Cancers digestifs.

L'association de cancer du côlon ou du grêle et de la maladie de Crohn, signalée par certains auteurs, ne semble pas particulièrement fréquente, contrairement à ce qui est observé dans la rectocôlite hémorragique.

F) L'amylose.

L'amylose est une complication possible des formes chroniques.

En résumé:

Il existe deux types de complications, les unes conséquence des troubles nutritionnels, les autres cutanées, articulaires, hépato-biliaires, communes ou non avec la rectocôlite, reconnaissent peut-être une médiation immunologique.

V - BASES THEORIQUES DES TRAITEMENTS
MEDICAUX

Les détails des divers protocoles thérapeutiques proposés pour la maladie de Crohn ne seront pas envisagés dans ce travail; nous tenterons seulement d'analyser brièvement les bases physiopathologiques et les résultats des différents traitements à visée étiologique. Nous en excluons d'emblée le traitement chirurgical, indiqué en cas de complications, qui ne semble pas guérir définitivement de la maladie quelle que soit l'étendue des excrèses.

A/ LES ANTIBIOTIQUES

Les antituberculeux sont sans action, comme l'a déjà montré l'étude de Crohn en 1932. Les autres antibiotiques généraux sont également inefficaces, ou du moins n'ont pas d'action sur l'évolution des lésions elles-mêmes, et restent indiqués en cas de complications septiques. Quant aux antibiotiques intestinaux, ils sont fréquemment utilisés pour agir contre la prolifération microbienne et non dans un but étiologique.

On ne retrouve pas dans la maladie de Crohn l'action préventive de la salazopyrine sur les poussées évolutives comme dans la rectocôlite hémorragique.

B/ LA CORTICOTHERAPIE

Elle a été utilisée dès 1951 (STANLEY, ROSENBERG, CLEROUX). Elle a une double action: antiinflammatoire et immunosuppressive. Les résultats thérapeutiques sont toujours discutés, même compte tenu des contreindications classiques que sont les complications septiques, les fistules, etc... Il semble que les résultats précoces soient bons dans 70 à 90% des

cas; mais les doses nécessaires sont élevées (30 mg/jour). Une rechûte se produit souvent lors de la diminution de la posologie. A l'inverse, le traitement corticoïde à long terme ne semble apporter aucune amélioration au cours de la maladie. Au contraire, COOKE note un pourcentage de complications et d'extension plus grand chez les sujets soumis à la corticothérapie. Enfin, il semble que le traitement prophylactique soit impuissant à prévenir les rechûtes, même s'il est institué immédiatement après un traitement chirurgical, en l'absence de lésions décelables.

En conclusion, le traitement corticoïde a fait la preuve de son inefficacité dans la maladie de Crohn, du moins dans les cas de localisation iléale. Une action plus favorable sur les lésions côliques est discutée.

C/ LES IMMUNOSUPPRESSEURS

L'utilisation d'agents immunosuppresseurs était séduisante dans une maladie où on décrivait des troubles immunitaires (encore que les processus immunologiques intéressés de même que les antigènes soient encore inconnus). Depuis 20 ans, différents essais ont été publiés, utilisant le Purinethol, le Chloraminophène...

VINKELMAN en 1965 utilise les moutardes azotées : 9 de ses 13 malades répondent favorablement à cette thérapeutique, deux fistules se cicatrisent.

Depuis, l'Imuran ou Azathioprine est l'agent le plus utilisé seul ou en association. BROOKE (1969-1970) publie 16 bons résultats sur 24 cas, soit 70% avec un recul de 5 à 21 mois.

L'efficacité de cette thérapeutique semble surtout s'exercer lors

des premières poussées ou dans certaines formes (localisations cœliques, anales, fistules) ou encore utilisée comme traitement d'entretien après exérèse chirurgicale.

COOKE (1970) publie 60% de bons résultats chez 24 malades traités pendant un an.

Devant ces résultats inégaux faisant état d'amélioration incomplète, chez des malades suivis durant de trop courtes périodes, il est très difficile de conclure, d'autant que les protocoles thérapeutiques sont variables et que manque le test immunologique simple permettant de contrôler le degré de l'immunodépression.

A l'inverse, on peut reprocher à ces drogues, en dehors de leur toxicité propre, notamment hépatique pour l'Imuran, de supprimer les défenses immunologiques utiles (favorisant les complications infectieuses, la croissance d'un cancer) et enfin d'entraîner un risque d'aplasie médullaire.

En conclusion, l'efficacité des immuno-suppresseurs n'est pas encore démontrée; leurs inconvénients ne peuvent pas être négligés.

D/ LA B.C.G.THERAPIE

Le but du traitement, à l'inverse de l'immunodépression, est de stimuler de façon non spécifique les réponses immunitaires de l'organisme et de neutraliser ainsi l'agent responsable. La B.C.G.thérapie, c'est-à-dire l'inoculation de mycobactéries, se comporte en adjuvant des réactions immunitaires et favoriserait la réponse immunologique humorale et cellulaire.

GEFFROY qui a inauguré cette méthode traite ainsi 12 patients. L'effet adjuvant est contrôlé sur le taux des immunoglobulines; les malades

traités par le B.C.G. ont une élévation du taux sérique des IgA et des IgG en cours de traitement. Cette constatation permet d'après l'auteur d'affirmer la stimulation immunitaire sans présumer de son point d'impact. Sur les douze premiers patients traités, on observe 3 guérisons, 7 améliorations franches, 2 améliorations partielles.

Les résultats encore non publiés de cet auteur sur des séries plus importantes semblent confirmer son impression première.

En conclusion, aucun des traitements médicaux actuellement proposés ne bénéficie de bases physiopathologiques suffisamment solides. Après les déceptions provoquées par l'usage des antibiotiques et des corticoïdes, certains auteurs se sont tournés vers un traitement à visée immunologique. Immunosuppresseurs et thérapeutiques adjuvantes de l'immunité sont le reflet de l'incertitude des connaissances actuelles, incapables de faire la part exacte des mécanismes d'hypersensibilité et de défaillance des réponses immunitaires, dans le déterminisme des lésions. Les variations naturelles de la maladie gênent considérablement pour juger des résultats trop souvent inégaux. Les apparences contradictoires demandent pour être levées une meilleure connaissance biologique des réactions tissulaires et humorales de la maladie.

VI -

R A P P O R T S

A V E C D'AUTRES MALADIES I N T E S T I N A L E S

A/ HUMAINES

1) L'infection à yersinia pseudotuberculosis

L'entérite humaine à yersinia pseudotuberculosis survient surtout chez le sujet jeune où elle se révèle par un syndrome abdominal douloureux et fébrile évoquant une appendicite aiguë. A l'intervention, l'iléon terminal est épaissi, cartonné, le mésentère contient de nombreux ganglions et l'on peut parfois porter le diagnostic de maladie de Crohn.

En fait, les différences ne sont pas seulement cliniques :

-évolution aiguë spontanément réversible,

-sensibilité aux antibiotiques,

ni bactériologiques :

-isolement du germe dans les lésions par culture,

-modification du taux d'anticorps sérique,

mais également histologiques :

-l'épithélium est conservé; on note une hyperplasie lymphoïde associée à des lésions nodulaires centrées par une nécrose basophile riche en polynucléaires entourée par une réaction histiocyttaire, en général sans formation épithélioïde.

L'entérite à pseudotuberculosis est donc une maladie d'étiologie connue et malgré quelques similitudes lésionnelles, la disparité des deux affections est flagrante.

2) La maladie de Whipple.

Bien des points séparent de la maladie de Crohn cette autre mala-

die intestinale chronique autrefois toujours mortelle. Cliniquement, elle se traduit par une malabsorption intestinale et des arthralgies. A l'histologie, le chorion est infiltré par de volumineux histiocytes contenant des inclusions P.A.S. positives (cellules de Whipple).

-Un certain nombre d'arguments sont en faveur d'une étiologie infectieuse:

- . le résultat spectaculaire du traitement antibiotique,
- . les études en microscopie électronique montrant des amas bactériens intra et extracellulaires.

-La facilité avec laquelle on peut mettre le germe en évidence n'a pas résolu tous les problèmes; un doute subsiste sur sa nature et sur son unicité; la mise en culture des tissus malades a fait incriminer aux différents auteurs des germes divers (*Corynebacterium anaerobium* pour CAROLI). Il semble qu'un autre facteur puisse intervenir: notamment une maladie des macrophages (LAUMONIER).

3) La rectocolite ulcéro-hémorragique

La description clinique et anatomopathologique est trop connue pour que nous insistions aussi bien sur la facilité habituelle du diagnostic différentiel que sur la difficulté de classement de certaines formes.

-Certains faits semblent les rapprocher:

- . Leur coexistence avec une fréquence, semble-t-il, significative dans certaines familles,
- . La positivité des anticorps anticôlons et la cytotoxicité des lymphocytes in vitro communes à la rectocolite ulcéro-hémorragique et au Crohn cœlique,

et certains auteurs ont voulu conclure à un agent étiologique commun.

-En fait de nombreuses disparités les séparent:

- . lésionnelles : si l'organe cible des deux maladies est le tube digestif, si certaines de leurs complications leur sont communes, l'une est strictement régionale limitée au rectum et au côlon, alors que l'autre est ubiquitaire et peut atteindre d'autres organes tel le foie.
- . immunologiques : BENDIXEN étudiant la diminution de la migration leucocytaire avec des extraits de muqueuse côlique et caecale ne note d'inhibition que dans la rectocôlite.

B/ ANIMALES

La maladie de Johne des ruminants due à une mycobactérie (*Mycobacterium paratuberculosis*) se traduit par une diarrhée chronique. Les lésions limitées au tractus digestif se traduisent histologiquement par une infiltration de la sous-muqueuse par des cellules lymphoïdes associées à des macrophages et à des cellules géantes.

La côlite granulomateuse du chien boxer entraîne chez celui-ci une diarrhée sanglante. Malgré l'absence de granulome épithélioïde et géantocellulaire les lésions ressemblent à celles de la maladie de Crohn par leur distribution segmentaire, l'infiltration lymphoïde sous-muqueuse, l'épaississement pariétal. Aucun germe n'a été mis en évidence, mais la maladie répond au traitement antibiotique prolongé, ce qui suggère un agent de type miyagawanelle.

En conclusion :

La maladie de Crohn a, en clinique humaine, une individualité clinique, lésionnelle et immunologique indiscutable qui la distingue de toutes les autres maladies inflammatoires aiguës ou chroniques du tube digestif.

Les frontières diagnostiques avec la rectocôlite ulcéro-hémorragique sont parfois difficiles à établir, mais si quelques faits biologiques les rassemblent ainsi que l'ignorance où l'on est de leur origine, rien ne permet de présumer de la communauté de celle-ci. Tous les essais de rapprochement ont entraîné plus de confusion que d'éclaircissement sur la pathogénie de la maladie.

La pathologie animale n'offre pas non plus d'équivalent.

D I S C U S S I O N

Nous avons essayé d'analyser les faits morphologiques et physiopathologiques propres à la maladie de Crohn. Parmi les caractères habituellement retenus pour souligner son individualité, nous avons insisté sur les aspects des infiltrats inflammatoires avec ses deux composantes:

- l'hyperplasie lymphoplasmocytaire,
- les lésions épithélioïdes et gigantomitotiques.

Avant d'énoncer les différentes hypothèses pathogéniques il nous paraît utile de rappeler le rôle immunologique du tube digestif et la signification du granulome épithélioïde.

I - BASES THEORIQUES

A/ TUBE DIGESTIF ET IMMUNITÉ

Le tissu lymphoïde logé dans la paroi digestive comporte deux compartiments morphologiquement et physiologiquement distincts.

-Le chorion muqueux (ou lamina propria).

Il contient d'abondantes terminaisons vasculaires et lymphatiques et des cellules appartenant pour la plupart au tissu lymphoïde: petits lymphocytes et très nombreux plasmocytes participant à la synthèse locale des immunoglobulines. Si dans la rate et les ganglions lymphatiques les plasmocytes IgG sont les plus nombreux, la muqueuse digestive se caractérise par l'abondance des cellules sécrétant l'IgA.

L'IgA de la muqueuse intestinale semble connaître une double destination :

- vers la circulation générale où elle participe au taux d'IgA sérique,
- transformation en IgA sécrétoire éliminée dans la lumière intestinale où elle jouerait le rôle de copro-anticorps.

Le manchon lymphoplasmocytaire muqueux destiné à la production des IgA (sécrétoires et sériques) a donc un rôle actif de défense immunitaire de l'organisme et fonctionne comme un organe lymphoïde périphérique.

-Les plaques de Peyer.

Elles semblent avoir une toute autre signification. Il s'agit de follicules lymphoïdes tassés les uns contre les autres prédominant au niveau de l'iléon terminal et du canal anal.

On ne connaît pas leur fonction, on sait qu'elles ne fabriquent pas d'immunoglobulines et le problème se pose de leur signification comme organe lymphoïde central inducteur de l'immunité humorale; actuellement aucun argument n'appuie cette hypothèse chez l'homme. Il est intéressant de noter que l'iléon terminal et la région anale sont les localisations préférentielles de la maladie de Crohn.

B/ PATHOGENIE DE LA REACTION EPITHELIOIDE ET GIGANTOCELLULAIRE

- 1) Le granulome épithélioïde et gigantocellulaire peut être considéré comme une réaction d'hypersensibilité cellulaire.

GODDART en 1947 la décrit dans la réaction anaphylactique locale.

GOLDGRABBER et KIRSNER (1958) obtiennent un granulome tubercu-

loïde par injection sous-cutanée d'albumine d'oeufs à 15 cobayes sensibilisés; en 1959, les auteurs sensibilisent 80 lapins par de l'albumine humaine. La réinduction par approche transpariétale du côlon produit une réaction granulomateuse locale.

WARREN (1967-68), par injection intrapulmonaire d'oeufs de *shistosomia mansoni* à des souris sensibilisées 6 semaines auparavant, obtient une lésion tuberculoïde retardée (24 à 48 h), spécifique, transmissible par des cellules lymphoïdes et non par le serum. Ces faits sont caractéristiques d'une hypersensibilité cellulaire et permettent de comprendre la réaction tuberculoïde considérable induite par les oeufs de *shistosomia mansoni* piégés dans le tissu hépatosplénique de l'hôte mammifère.

Les travaux les plus récents semblent préciser le mécanisme de la réaction épithélioïde et gigantocellulaire.

SPECTOR et HEESOM (1968) démontrent chez le Rat que les dépôts de complexes antigène-anticorps sont capables d'induire un granulome de ce type en présence d'un excès d'anticorps rendant ce complexe non digestif. Au contraire, un excès d'antigènes semble réduire la réaction granulomateuse. De plus, de deux fractions Ag-Ac préparées, l'une soluble, l'autre insoluble, seule la fraction insoluble déclenche la réaction granulomateuse. Enfin, le marquage par I 125 du complexe immunitaire révèle que le granulome est associé à la persistance du complexe immun dans les macrophages.

Ces mêmes auteurs (1970) montrent que si la persistance dans les tissus de micro-organismes peut être une cause de l'inflammation prolongée,

l'incapacité de dégrader les organismes morts en produits solubles peut avoir des résultats équivalents : les micro-organismes tués responsables de ces réactions granulomateuses (*mycobacterium tuberculosis*, *bordetella pertussis*...) ne sont digérés qu'à 80% en 48 h par les macrophages, alors que les autres germes tués tel le streptocoque ou le staphylocoque sont digérés à 95% dans le même temps. L'étude autoradiographique suggère que l'interruption de la digestion est associée à la séquestration des germes dans quelques macrophages.

En résumé, l'inflammation granulomateuse (avec lésions épithélioïdes et géantocellulaires) causée par certains micro-organismes semble due à une faille des défenses de l'organisme pour éliminer l'agent pathogène.

2) Mécanismes

Le système actuel du déclenchement de l'immunité cellulaire et humorale peut être schématisé comme suit :

- transmission par un macrophage en contact avec un Ag d'un message ou d'une fraction d'Ag modifié au T lymphocyte.
- le T lymphocyte activé se multiplie et donne naissance à un véritable clone cellulaire qui produit des lymphokines et notamment le facteur d'immobilisation des macrophages (MIF) qui attire et immobilise des éléments histiocytaires au contact avec l'antigène.
- le T lymphocyte, d'autre part, va déclencher une réaction d'immunité humorale en induisant une transformation d'un B lymphocyte compétant en cellules plasmocytaires, sécrétant des immunoglobulines qui vont contri-

buer à la neutralisation des substances antigéniques locales. Ces anticorps donnent au macrophage la possibilité d'ingérer, de digérer, de retenir ou d'exclure la substance antigénique.

Un défaut en un point quelconque de ce mécanisme est de nature à modifier l'expression tissulaire des réactions immunitaires. Au cours du granulome épithélioïde et géantocellulaire, deux hypothèses peuvent être proposées :

- soit une anomalie de l'immunité humorale: excès ou défaut d'action des immunoglobulines locales,
- soit une perturbation des mécanismes présidant à la résorption de l'antigène:
 - .rétention d'un matériel antigénique insoluble,
 - .anomalie des macrophages.

Rappelons à ce propos que les études en microscopie électronique et les études histochimiques (WILLIAMS D.) des lésions épithélioïdes et géantocellulaires (riches en phénomènes d'endocytose) suggèrent un trouble de la digestion cellulaire.

3) Autres affections se traduisant par un granulome épithélioïde et géantocellulaire.

Nous envisagerons successivement deux maladies d'étiologie connue : la tuberculose et la lèpre, et une troisième d'étiologie inconnue: la sarcoïdose.

a) La tuberculose.

Maladie générale due au bacille de Koch, la tuberculose est responsable d'un granulome épithélioïde et giganto-cellulaire spécifique par la nécrose caséeuse.

On a voulu expliquer la formation du granulome par les phospholipides ou l'acide phtioïque, extraits du B.K. Si certains faits expérimentaux ont permis de retenir cette hypothèse, les travaux actuels, nombreux, mettent surtout l'accent sur les troubles immunitaires.

En effet, la tuberculose s'accompagne de modifications immunitaires associant une hypersensibilité retardée à la tuberculine et une dépression de l'immunité cellulaire (test au D.N.C.B. etc...).

b) La lèpre.

Son épidémiologie est différente de celle des maladies infectieuses habituelles; son agent, le bacille de Hansen n'a pu être cultivé que très récemment, uniquement sur tissus vivants. L'inoculation à l'animal, en l'occurrence la Souris (REES 1969) donne des résultats inconstants. Enfin, le bacille de Hansen n'est pas sensible aux antibiotiques usuels ni aux antituberculeux classiques, seuls les sulfones et récemment la rifampycine ont démontré leur action sur l'évolution de la maladie.

Elle se présente sous deux formes très différentes, encore que dues à un agent unique, par leurs caractères histologiques et leur évolution -La lèpre lépromateuse, évolutive et contagieuse, cutanée et viscérale, montre à l'histologie de volumineux histiocytes spumeux contenant de nombreux bacilles parfois en amas. Elle s'associe à un déficit de l'immunité cellulaire comme en témoignent le test au D.N.C.B., le test de trans-

formation blastique des lymphocytes en présence de phytomitogènes.

-La lèpre tuberculoïde, peu évolutive, cutanée et nerveuse, présente à l'histologie des infiltrats presque uniquement épithélioïdes, parfois giganto-cellulaires avec une couronne lymphocytaire périphérique. Les bacilles de Hansen sont exceptionnellement retrouvés à l'histologie. L'intradermoréaction à la lépromine (similaire à la tuberculine) n'est positive que dans cette forme, témoignant d'une hypersensibilité cellulaire.

Le même germe peut donc induire une forme lépromateuse dans laquelle la prolifération microbienne est évidente, associée à des désordres immunologiques à type de dépression de l'immunité cellulaire,

et une forme granulomateuse associée à une hypersensibilité cellulaire à des antigènes mycobactériens, et dans laquelle le germe est retrouvé avec difficulté.

c) La sarcoïdose.

Maladie pluriviscérale, elle se caractérise histologiquement par des follicules épithélioïdes et giganto-cellulaires sans nécrose caséuse.

-Comme pour la maladie de Crohn, les données génétiques sont peu significatives. Les hypothèses virales, mycosiques ou bactériennes, n'ont pas reçu confirmation; une éventuelle relation avec la tuberculose a été suggérée, la découverte de mycobactéries atypiques dans quelques cas de sarcoïdose (BERGER 1968) est très discutée.

-Il existe des troubles immunitaires associant :

une dépression de l'immunité cellulaire: inhibition des tests cutanés

(anergie tuberculinique, test au D.N.C.B. etc...); diminution de la transformation blastique des lymphocytes in vitro.

.une hypersensibilité retardée exprimée par le test de Kweim et par

l'inhibition de la migration leucocytaire contre les tissus sarcoïdosi-
ques.

.parmi les désordres de l'immunité humorale, il faut noter une augmenta-
tion des IgA sériques.

De la similitude des lésions histologiques, et de certains faits biologiques, certains auteurs ont voulu tirer une relation étiologique entre la maladie de Crohn et la sarcoïdose: antigène commun ou similaire avec réactivité croisée. Certes, il existe peut-être dans la maladie de Crohn une hypersensibilité retardée à des tissus sarcoïdosi-
ques, mais la positivité du test de Kweim est discutée par de nombreux auteurs. WILLOUGHBY (1971) signale l'association d'une maladie de Crohn et de deux sarcoïdoses dans une même fratrie. Mais ces faits ne semblent pas suffisants actuellement pour affirmer une telle filiation.

4) En résumé:

Le granulome épithélioïde et giganto-cellulaire est la traduction morphologique d'une réaction d'immunité cellulaire telle qu'on peut l'observer dans l'hypersensibilité retardée.

Il existe vraisemblablement un défaut de dégradation de la substance antigénique:

- soit parce que ce matériel antigénique est lui-même insoluble,
- soit par anomalie des macrophages incapables de la digérer,
- soit anomalie qualitative ou quantitative des immunoglobulines locales rendant ce matériel antigénique non assimilable.

II - HYPOTHESES PATHOGENIQUES DE LA MALADIE DE CROHN

On peut résumer de la façon suivante les arguments en faveur des diverses hypothèses pathogéniques.

A/ AGENT TRANSMISSIBLE

L'argument le plus solide en sa faveur est fourni par les travaux expérimentaux de MITCHELL qui démontre le caractère transmissible de la maladie.

Mais sa nature ni même son existence n'ont pu être mises en évidence, fut-ce indirectement. L'épidémiologie n'est pas celle d'une maladie infectieuse.

1) Encore qu'aucune preuve n'ait jamais été apportée du rôle d'une bactérie, le problème essentiel reste celui des rapports de la maladie avec les mycobactéries.

Il pourrait s'agir d'une infection à mycobacterium tuberculosis chez des sujets présentant des troubles immunitaires. FIELDING insiste sur la résistance de l'organisme dans la détermination de la maladie tuberculeuse: un hôte peu résistant développera une tuberculose, un hôte très résistant restera indemne, et un hôte moyennement résistant fera une sarcoïdose ou une maladie de Crohn: dans ce dernier cas, la bactérie modifiée mais non détruite nécessiterait un haptène pour redevenir antigénique. La distribution des lésions suggère à l'auteur que dans la maladie de Crohn, cet haptène soit les sels biliaires. Hypothèse difficilement compatible avec

les lésions de Crohn cœlique ou anal. Peut-être ce matériel bactérien modifié est-il antigénique par lui-même et ne nécessite pas l'intervention d'un haptène.

Le rôle des mycobactéries atypiques est également évoqué et notamment sous forme lysogénique chez des sujets ne pouvant élaborer d'anticorps antibactériophages. Aucune recherche n'est venue jusqu'à présent supporter cette hypothèse. En particulier, aucune recherche de mycobactériophage ni d'anticorps antibactériophages n'a été effectuée dans la maladie de Crohn. Et l'hypothèse d'un rapport entre l'infection mycobactérienne et la maladie de Crohn ne repose sur des fondements suffisants.

2) L'hypothèse d'un agent viral ou d'une miyagawanelle a été soulevée par la découverte chez des sujets atteints de maladie de Crohn de 7 tests de Frei positifs. On sait que l'agent de la lymphogranulomatose vénérienne peut donner une cœlite ou une rectite granulomateuse. D'autre part, un agent de ce type semble responsable de la cœlite granulomateuse du chien boxer, offrant quelques ressemblances avec la maladie de Crohn. La résistance de cette maladie aux antibiotiques actifs contre les miyagawanelles (tétracyclines) est un argument négatif.

B/ HYPOTHESES IMMUNOLOGIQUES

Les faits morphologiques (granulome épithélioïde et giganto-cellulaire, infiltrats lymphoplasmocytaires) et la notion de modifications de l'immunité cellulaire et peut-être humorale, plaident en faveur de troubles de l'immunité dans la maladie de Crohn. Les modifications immunitaires peuvent être de deux ordres :

1) Les modifications immunitaires peuvent être secondaires à un agent infectieux; on connaît la dépression immunitaire induite par de nombreux agents pathogènes tels les Gram (-) (en particulier *pseudomonas aeruginosa*) (FLOERSHEIM) ou le tréponème pâle. Le mécanisme d'action est mal élucidé :

- sous l'effet d'une substance antigénique, formation d'anticorps circulants bloquant la réponse cellulaire immunitaire à tel ou tel antigène,
- ou altération de la surface lymphocytaire par des produits bactériens.

Les troubles immunitaires des maladies granulomateuses d'étiologie mycobactérienne connue (lèpre, tuberculose) ne semblent pas devoir être avec certitude rangés dans cette catégorie (Cf plus haut).

2) Ou encore, il existe une anomalie immunitaire préexistante:

- soit une anomalie du macrophage incapable de digérer le matériel antigénique,
- soit une anomalie de synthèse des immunoglobulines locales et en particulier de l'IgA, concernée en premier dans les défenses immunitaires de l'intestin. Déficit qui serait qualitatif plutôt que quantitatif. C'est là l'hypothèse de ROBB SMITH (1971): la réaction épithélioïde et gigantocellulaire ne serait que le témoin de la formation de complexe antigène anticorps, en présence d'un excès d'anticorps, cet anticorps étant une molécule d'IgA anormale ou tout au moins inactive.
- enfin, l'anomalie pourrait n'intervenir qu'au niveau de IgA sécrétoire; excrétée dans la lumière intestinale, elle ne jouerait qu'imparfaite-

ment son rôle de coproanticorps et permettrait l'absorption de matériel antigénique (germe atténué et non détruit) par la paroi intestinale.

Actuellement, aucun argument solide ne permet d'appuyer de telles hypothèses.

C O N C L U S I O N

Ce travail concerne 9 observations de maladie de Crohn de localisations diverses, iléales, côliques et anorectales. Il comporte une étude en microscopie optique et en microscopie électronique des lésions élémentaires et notamment des infiltrats plasmocytaires, épithélioïdes et giganto-cellulaires particuliers à cette affection. L'examen de 3 cas en immunofluorescence permet de préciser la répartition et les différents types de cellules immunosécrétrices dans les lésions et à distance.

Ces constatations anatomo-pathologiques sont de nature à suggérer un déterminisme immunitaire à l'origine des lésions de la maladie de Crohn.

Des nombreux travaux immunopathologiques publiés ces dernières années, on peut retenir l'existence d'une dépression de l'immunité cellulaire associée, peut-être, à une hypersensibilité à certains antigènes (extraits sarcoïdiques).

Après ce rappel des faits histologiques et physiopathologiques, on voit combien d'incertitudes subsistent encore quant à la nature de cette maladie dont l'identité anatomo-pathologique est actuellement bien assise.

Deux voies de recherche principales restent actuellement ouvertes:

- la première cherchant à mettre en évidence un agent pathogène, bactérien ou viral, en particulier mycobactérie sous forme lysogénique,

- la deuxième étudiant les phénomènes immunitaires et visant à identifier un trouble local de l'immunité.

Lu et approuvé

Le Président de Thèse:

Professeur G. WILSKI-PASQUIER

Lu et approuvé

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Broussais-Hôtel-Dieu:

Professeur P. MILLIEZ

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris:

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALBOT G., PARTURIER-ALBOT M., CAMILLERI J.P., DIEBOLD J. :
La maladie de Crohn cœlique (à propos de 3 observations). Aspects anatomo-pathologiques.
Sem. Hop.Paris, 1969, 45 -3307
- 2 - ALBOT G., PARTURIER-ALBOT M., CAMILLERI J.P., DIEBOLD J.:
La maladie de Crohn cœlique. Etude cytologique et ultrastructurale des infiltrats inflammatoires plasmocytaires et épithélio-gigantocellulaires.
Sem. Hop.Paris, 1970, 46, 1545
- 3 - ALMY T.P.
Genetic aspects of ulcerative colitis and regional enteritis.
Gastro.Ent. 1966, 51, 1757
- 4 - ALUWIHARE A.P.
The ultrastructure of the colon in Crohn's disease.
Proc. Roy. Soc. Med. 1971, 64, 162
- 5 - ALUWIHARE A.P.
Electron microscopy in Crohn's disease
Gut. 1971, 12, 509
- 6 - ATWEL J.D.
The outcome of Crohn's disease.
Brit. J. Surg. 1965, 52, 966
- 7 - BAZIN H.
L'immunité humorale au niveau de l'intestin.
Acta Gastro-ent. Belg. 1970, 33, 12, 846
- 8 - BENDIXEN G.
Specific inhibition of in vitro migration of leucocytes in ulcerative colitis and Crohn's disease.
Scand. J. Gastro-ent. 1967, 2, 214
- 9 - BENDIXEN G.
IgG and qlbumin turnover in Crohn's disease.
Scand. J. Gastroent. 1968, 3, 481
- 10 - BENDIXEN G.
Cellular hypersensitivity to a component of intestinal mucosa in ulcerative colitis and Crohn's disease.
Gut 1969, 10, 631

- 11 - BERGER H.W.
Anonymous mycobacteria in the etiology of sarcoïdosis.
Ann. Int. Med. 1968, 2, 872
- 12 - BINDER H.S.
Delayed hypersensitivity in regional enteritis and ulcerative colitis.
Am. Journ. Dig. Dis. 1966, 11, 572
- 13 - BODDAERT J.
Anatomie pathologique de la maladie de Crohn.
Acta Gastroent. Belg. 1967, 30, 158
- 14 - BRENNER S.M.
Tuberculosis colitis simulating non specific granulomatous disease of the colon.
Am. J. Dig. Dis. 1970, 15, 85
- 15 - BROOKE
Further experiences with azathioprine for Crohn's disease.
Lancet 1969, 2, 612 - 1970, 2, 1050
- 16 - BROWN S.M.
Short term lymphocyte cultures in regional enteritis.
Lancet 1970, 1, 1112
- 17 - BURTO N.I.
The prognosis of Crohn's disease.
Brit. J. Surg. 1969, 56, 692
- 18 - CANTWELL J.D.
Adenocarcinoma complicating regional enteritis. Report of a case and review of the literature.
Gastroent. 1968, 54, 599
- 19 - CARLSSON M.
A case of human infection with "Pasteurella pseudotuberculosis X"
Acta Path. mic. Scand. 1964, 62, 128
- 20 - CHRETIEN J.
La sarcoïdose. Bases anatomopathologiques. Conceptions nosologiques et pathogéniques.
Rev. Prat. 1969, 29, 3525
- 21 - CLARK R.M.
Microdiverticula: a possible cause of granulomatous ileocolitis.
Can. Med. Ass. Jour. 1969, 100, 1025

- 22 - COOKE W.T.
Corticosteroid or corticotrophin therapy in Crohn's disease.
Gut. 1970, 11, 921
- 23 - COOKE W.T.
Azathioprine in Crohn's disease.
Lancet, 1970, 2, 1195
- 24 - CRABBE P.
The normal human intestinal mucosa as a major source of plasma cells containing A immunoglobulin.
Lab. Invest. 1965, 14, 23
- 25 - CRABBE P.
La muqueuse gastro-intestinale: un organe lymphoïde.
Rev. Medico-Chir. Mal. du Foie, 1969, 4, 161
- 26 - CROHN B.B., GINZBURG L., OPPENHEIMER G.
Regional ileitis. A pathologic and clinical entity.
J. Am. Med. Ass. 1932, 99, 1323
- 27 - CROHN B.B.
Granulomatous diseases of the small and large bowel.
Gastroent. 1967, 52, 767
- 28 - DAWSON A.M.
Nutritional disturbances in Crohn's disease.
Proc. Roy. Soc. Med. 1971, 64, 166
- 29 - DE DOMBAL F.T.
Epidemiology and natural history of Crohn's disease.
Proc. Roy. Soc. Med. 1971, 64, 161
- 30 - DEODHAR S.D.
Immunoglobulins in non specific ulcerative disease of the colon.
Brit. J. Surg. 1969, 56, 389
- 31 - DYER N.H.
Intestinal microflora in Crohn's disease.
Gut. 1970, 11, 371
- 32 - DYER N.H.
Cutaneous polyarteritis nodosa associated with Crohn's disease.
Lancet, 1970, 1, 648
- 33 - DYKES P.W.
Delayed hypersensitivity in Crohn's disease.
Proc. Roy. Soc. Med. 1970, 63, 906

- 34 - EADE M.N.
Liver disease in Crohn's colitis.
Ann. Int. Med. 1971, 74, 518
- 35 - EDWARDS H.
Crohn's disease. An inquiry into its nature and consequences.
Ann. Roy. Coll. Surg. Eng. 1969, 44, 121
- 36 - EGGERT R.C.
Agammaglobulinemia and regional enteritis.
Ann. Int. Med. 1969, 71, 577
- 37 - ESSEVELD H.
Human infections with Yersinia Enterocolytica.
Ant. Leev. 1969, 35, 240
- 38 - EVANS J.G.
An epidemiological study of ulcerative colitis and regional enteritis in Oxford area.
Gut. 1965, 6, 311
- 39 - FARMER R.G.
Immunological aspects of ulcerative colitis and regional enteritis of the colon.
Ann. Int. Med. 1968, 68, 1147
- 40 - FIELDING J.F.
Etiology of Crohn's disease.
Lancet, 1970, 2, 424
- 41 - FIELDING J.F.
Crohn's disease of the stomach and duodenum.
Gut. 1970, 11, 1001
- 42 - FLECHTER J.
Tuberculin sensitivity in Crohn's disease. A controlled study.
Lancet, 1967, 2, 753
- 43 - FLOERSHEIM G.L.
Impairment of cell mediated immun responses by pseudomonas aeruginosa.
Clin. Exp. Imm. 1971, 9, 241
- 44 - GEFFROY Y.
BCG treatment in Crohn's disease.
Lancet, 70, 2, 571
- 45 - GEFFROY Y.
Traitement de la maladie de Crohn par le BCG
Arch. Franç. Mal. App. Dig. 1971, 60, 293 et 299

46 - GELZAYD E.A.

Distribution of Immunoglobulins in human rectal mucosa.

I-Normal controls subjects

II-Ulcerative colitis and abnormal mucosal control subjects.

Gastro-ent. 1968, 54, 341

47 - GODDARD J.A.

Granuloma a characteristic "qualitative" change in focal anaphylactic inflammation.

Am. Journ. Path. 1947, 23, 943

48 - GOLDBERG D.M.

Proteolytic enzymes of human intestinal mucosa in non malignant diseases of the ileum and colon.

Brit. Jour. Exp. Path. 1969, 50, 241

49 - GOLD GRABBER M.B.

Granulomatous lesions: an expression of a hypersensitive state.

Arch. Path. 1958, 66, 618

50 - GOLDGRABBER M.B.

The Arthus phenomenes with colon of Rabbits.

Arch. Path. 1959, 67, 556

51 - GOLDIE D.W.

Etiology of regional enteritis.

Lancet 1968, 1, 1144

52 - GORBACH S.L.

Studies of intestinal microflora (Ulcerative colitis and Crohn's disease).

Gastroent. 1968, 54, 575

53 - GROTSKY H.

Herpes like virus and granulomatous colitis.

Lancet 1970, 2, 1256

54 - GUZEK W.

Ultrastructure und Nature der Epithelioidzellen.

Frankf. Z.Path. 1959, 69, 685

55 - HADFIELD G.

The primary histological lesion of the regional ileitis.

Lancet 1939, 2, 773

56 - HARRISSON W.J.

Autoantibodies against intestinal and gastric mucous cells in ulcerative colitis.

Lancet, 1965, 1, 1346

57 - HISLOP I.G.

Genetic tendency in Crohn's disease.

Gut. 1969, 10, 994

- 58 - HOBBS J.R.
Immunoglobulins and malabsorption.
Proc. Roy. Soc. Med. 1969, 62, 982
- 59 - ISRAEL H.L.
Relation of Kweim Antigen reaction to lymphadenopathy: study
of sarcoïdosis and other diseases.
N.E.J.M. 1971, 284, 345
- 60 - JENSEN K.B.
IgM turnover in Crohn's disease.
Gut. 1970, 11, 223
- 61 - JONES R.A.
Immunosuppressive therapy of Crohn's disease.
Proc. Roy. Soc. Med. 71, 64, 171
- 62 - KALIFAT S.R., BOUTEILLE M., DELARUE J. :
Etude ultrastructurale des altérations cellulaires et extracel-
lulaires dans le granulome sarcoïdosique.
Rapp. 4ème conf. Int. Sarcoïdose. Masson, 1967, 71
- 63 - KANE S.P.
E B Virus antibody in Crohn's disease.
Lancet 1971, 1, 233
- 64 - KARLISCH A.J.
Kweim test in Crohn's disease.
Lancet 1970, 2, 977
- 65 - KATSAROS D.
Regional enteritis and Gluc 6 P.D. deficing.
N.E.J.M. 1969, 281, 295
- 66 - KIRSNER J.B.
Familial occurrences of ulcerative colitis, regional enteritis
and ileocolitis.
Ann. Int. Med. 1963, 59, 133
- 67 - KOFFLER D.S.
Immunocytochemical studies in ulcerative colitis and regional
enteritis.
Am. Journ. Path. 1962, 41, 733
- 68 - KRAFT S.C.
Serum immunoglobulin levels in ulcerative colitis and Crohn's
disease.
Gastroent. 1968, 54, 1251

- 69 - KRAFT S.C.
Immunological apparates of the Gut and inflammatory bowel diseases.
Gastroent. 1971, 60, 922
- 70 - KYLE J.
Epidemiology of regional enteritis in North East Scotland.
Brit. J. Surg. 1965, 52, 215
- 71 - KYLE J.
Factors in the etiology of regional enteritis.
Bul. Soc. Int. Chir. 1963, 22, 575
- 72 - LAMBERMONT
Immunosuppresseurs dans l'iléocôlite régionale.
Presse Médicale, 1970, 78, 889
- 73 - LAW D.H.
Regional enteritis
Gastroent. 1969, 56, 1086
- 74 - LENNARD JONES J.E.
Medical aspects of Crohn's disease.
Proc. Roy. Soc. Med. 1968, 61, 81
- 75 - LOCKHART MUMMERY H.E., MORSON B.S. :
Crohn's disease of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis.
Gut 1960, 1, 87
- 76 - LLOMBART A. Jr
The incidence and significance of epithelioid and sarcoïd like cellular reaction in the stromata of malignant tumours.
Eur. J. Cancer, 1970, 6, 545
- 77 - Mac CALLUM D.I.
Dermatological manifestations of Crohn's disease.
Brit. J. Derm. 1968, 80, 1
- 78 - MAURER L.H.
Granulomatous hepatitis associated with regional enteritis.
Gastroent. 1967, 53, 301
- 79 - MENDELOFF M.D.
Some epidemiological features of ulcerative colitis and regional enteritis.
Gastroent. 1966, 51, 748

- 80 - MERHOFF W.E.
Bile salt malabsorption in regional enteritis, ileal resection
and mannitol induced diarrhea.
J. Clin. Invest 1968, 47, 261
- 81 - MITCHELL D.N.
A transmissible agent from sarcoïd tissue.
Lancet 1969, 2, 81
- 82 - MITCHELL D.N.
The Kweim test in Crohn's disease.
Lancet 1969, 2, 571
- 83 - MITCHELL D.N.
Agent trabsmissible from Crohn's disease tissue.
Lancet 1970, 2, 1968
- 84 - MITCHELL D.N.
Further observations on Kweim's test in Crohn's disease.
Lancet 1970, 2, 496
- 85 - MITCHELL D.N.
The Kweim test in Crohn's disease.
Proc. Roy. Soc. Med. 1971, 64, 164
- 86 - MONGES A.
Incidences héréditaires de la maladie de Crohn et de la recto-
côlite.
Arch. Franc. Mal. App. Dig. 1968, 57, 514
- 87 - MONK M.
An epidemiological study of ulcerative colitis and regional
enteritis among adults of Baltimore.
Gastroent. 1969, 56, 847
J. Chr Dis. 1970, 22, 565
- 88 - MORGANROTH J.
Sensitivity to atypical mycobacterial antigens in patients with
Crohn's disease.
Am. J. Dig. Dis. 1970, 15, 653
- 89 - MORSON B.C.
Anal lesions in Crohn's disease.
Lancet 1959, 2, 1122
- 90 - MOTULSKY A.G.
Crohn's disease and G 6 P D deficiency.
N E J M 1968, 278, 281
- 91 - NILEHN B.
Yersinia enterocolytica in human enteric infection.
Brit. Med. J. 1966, 2, 1363

- 92 - NORLEN B.J.
An epidemiological study of Crohn's disease.
Scand. J. Gastroent. 1970, 5, 385
- 93 - PAPATESTAS A.E.
Etiology of Crohn's disease
Lancet 1970, 2, 193
Lancet 1970, 2, 571
- 94 - PEARSON
Macrophage digested antigen as inducer of delayed hypersensitivity
Journ. of Exp. Med. 1971, 133, 494
- 95 - REES R.J.
Human leprosy in normal mice.
Brit. Med. J. 1969, 111, 216
- 96 - RIPPEY J.H., SOMMERS S.C.
Hypertrophied plasmacells in regional enteritis.
Am. J. Dig. Dis? 1967, 12, 465
- 97 - ROBB SMITH A.H.
A Bud's eye view of Crohn's disease.
Proc. Roy. Soc. Med. 1971, 64, 157
- 98 - ROGERS A.I.
Immunoglobulins and the gastrointestinal tract.
Postgrad.Med. 1970, 48, 75
- 99 - ROY C.C.
The human gut and immune homeostasis
Clin. Ped. 1971, 10, 275
- 100 - SANDERS R.C.
An attempt to divide a skin test for regional enteritis.
Gut 1964, 5, 194
- 101- SHEEHMAN R.G.
Regional enteritis and granulomatous colitis associated with
erythrocyte blue 6 P D deficiency
N E J M 1967, 277, 1124
- 102 - SHERLOK P.
Familial occurrence of regional enteritis and ulcerative
colitis.
Gastroent. 1963, 45, 413

- 103 - SHORTER R.G.
Further studies of in vitro cytotoxicity of lymphocytes from patients with ulcerative and granulomatous colitis for allogenic colonic epithelioid cells including the effects of colectomy.
Gastroent. 1969, 56, 304
- 104 - SHORTER R.G.
Further studies of in vitro cytotoxicity of lymphocytes for colonic epithelial cells.
Gastroent. 1969, 57, 30
- 105 - SHORTER R.G.
Modifications of in vitro cytotoxicity of lymphocytes from patients with chronic ulcerative colitis or granulomatous colitis for allogeneic colonic epithelial cells.
Gastroent. 1970, 58, 692
- 106 - SILZBACH L.E.
Is there Kveim responsiveness in Crohn's disease.
Lancet 1971, 2, 634
- 107 - SJOTROM B., NILEHN B.
Some aspects of the inflammation of the ileocaecal region with special reference to Yersinia enterocolytica.
Acta Path. Mier. Scand. 1967, 71, 612
- 108 - SÖLTOFT
Immunoglobulin containing cells in normal jejunal mucosa and in ulcerative colitis and regional enteritis.
J. Scand. Gastroent. 1969, 4, 353
- 109 - SPECTOR W.G., HEESOM N.
The production of granulomata by Antigen-antibody complexes.
Journ. Path. 1969, 98, 31
- 110 - SPECTOR W.G., REICHHOLD N.
Degradation of granuloma-inducing micro-organisms by macrophages.
Journ.Path. 1970, 101, 339
- 111 - SPENCE J.D.
An agent transmitting Crohn's disease.
Can. Med. Ass. J. 1971, 104, 164
- 112 - STEIGMANN F.
Familial regional enteritis.
Gastroent. 1961, 40, 215

- 113 - TAYLOR K.B.
Immunological mechanisms of the gastrointestinal tract.
- 114 - THAYER W.J.
Echerichia coli 0,4 and colon hemagglutinating antibodies in
inflammatory bowel disease.
Gastroent. 1969, 57, 311
- 115 - THOMPSON R.A.
Secretory IgA in the serum.
Lancet 1969, 2, 517
- 116 - TOMENIUS J.
Positive Frei tests in 7 cases of morbus Crohn.
Gastroent. 1963, 99, 368
- 117 - TURIAF J.
Sarcoïdose et lèpre
Presse Med. 1971, 32, 1459
- 118 - VAN KRUIJNIGEN H.G.
Granulomatous colitis of boxer dogs. Comparative aspects.
Gastroent. 1967, 53, 114
- 119 - VERRIER J.J.
Development of delayed hypersensitivity to dinitrochlorobenzene
in patients with Crohn's disease.
Gut 1969, 10, 52
- 120 - WALKER J.G.
Delayed hypersensitivity and lymphocytes transformation in
Crohn's disease and proctocolitis.
Gut 1969, 10, 414
- 121 - WARREN K.S.
Granuloma formation around shistosome eggs as a manifestation of
delayed hypersensitivity.
Am. J. Path. 1967, 51, 735
- 122 - WARREN K.S.
Suppression of granuloma formation by antilymphocyte serum.
J. Lab. Clin. med. 1967, 70, 871
- 123 - WATSON D.W.
Immune responses and the gut.
Gastroent. 1969, 56, 944

103 - SHORTER R.G.

Further studies of in vitro cytotoxicity of lymphocytes from patients with ulcerative and granulomatous colitis for allogenic colonic epithelioid cells including the effects of colectomy.

Gastroent. 1969, 56, 304

104 - SHORTER R.G.

Further studies of in vitro cytotoxicity of lymphocytes for colonic epithelial cells.

Gastroent. 1969, 57, 30

105 - SHORTER R.G.

Modifications of in vitro cytotoxicity of lymphocytes from patients with chronic ulcerative colitis or granulomatous colitis for allogenic colonic epithelial cells.

Gastroent. 1970, 58, 692

106 - SILZBACH L.E.

Is there Kveim responsiveness in Crohn's disease.

Lancet 1971, 2, 634

107 - SJOTROM B., NILEHN B.

Some aspects of the inflammation of the ileocaecal region with special reference to Yersinia enterocolytica.

Acta Path. Mier. Scand. 1967, 71, 612

108 - SÖLTOFT

Immunoglobulin containing cells in normal jejunal mucosa and in ulcerative colitis and regional enteritis.

J. Scand. Gastroent. 1969, 4, 353

109 - SPECTOR W.G., HEESOM N.

The production of granulomata by Antigen-antibody complexes.

Journ. Path. 1969, 98, 31

110 - SPECTOR W.G., REICHHOLD N.

Degradation of granuloma-inducing micro-organisms by macrophages.

Journ.Path. 1970, 101, 339

111 - SPENCE J.D.

An agent transmitting Crohn's disease.

Can. Med. Ass. J. 1971, 104, 164

112 - STEIGMANN F.

Familial regional enteritis.

Gastroent. 1961, 40, 215

- 113 - TAYLOR K.B.
Immunological mechanisms of the gastrointestinal tract.
- 114 - THAYER W.J.
Echerichia coli 0,4 and colon hemagglutinating antibodies in
inflammatory bowel disease.
Gastroent. 1969, 57, 311
- 115 - THOMPSON R.A.
Secretory IgA in the serum.
Lancet 1969, 2, 517
- 116 - TOMENIUS J.
Positive Frei tests in 7 cases of morbus Crohn.
Gastroent. 1963, 99, 368
- 117 - TURIAF J.
Sarcoïdose et lèpre
Presse Med. 1971, 32, 1459
- 118 - VAN KRUIJNIGEN H.G.
Granulomatous colitis of boxer dogs. Comparative aspects.
Gastroent. 1967, 53, 114
- 119 - VERRIER J.J.
Development of delayed hypersensitivity to dinitrochlorobenzene
in patients with Crohn's disease.
Gut 1969, 10, 52
- 120 - WALKER J.G.
Delayed hypersensitivity and lymphocytes transformation in
Crohn's disease and proctocolitis.
Gut 1969, 10, 414
- 121 - WARREN K.S.
Granuloma formation around shistosome eggs as a manifestation of
delayed hypersensitivity.
Am. J. Path. 1967, 51, 735
- 122 - WARREN K.S.
Suppression of granuloma formation by antilymphocyte serum.
J. Lab. Clin. med. 1967, 70, 871
- 123 - WATSON D.W.
Immune responses and the gut.
Gastroent. 1969, 56, 944

- 124 - WEEKE B., BENDIXEN G.
Serum immunoglobulins and organ specific cellular hypersensitivity in Crohn's disease and ulcerative colitis.
Acta Med. Scand. 1969, 186, 87
- 125 - WILLIAMS D.
Enzyme histochemistry of epithelioid cells in sarcoidosis and sarcoïdlike granulomas.
J. Path. 1969, 97, 705
- 126 - WILLIAMS W.J.
The laboratory diagnosis of Crohn's disease.
Proc. Roy. Med 1963, 56, 490
- 127 - WILLIAMS W.J.
A study of Crohn's syndrome using tissue extracts and the Kweim and Mantoux tests.
Gut. 1965, 6, 503
- 128 - WILLOUGHBY J.M.T.
In vitro inhibition of leucocyte migration in Crohn's disease by a sarcoïde spleen suspension.
Brit. Med. J. 1971, 551, 155
- 129 - WILLOUGHBY J.M.T.
Sarcoidosis and Crohn disease in siblings.
Am. Rev. Resp.Dis. 1971, 104, 249
- 130 - WRIGHT R.
Autoimmune reactions in ulcerative colitis.
Gut. 1966, 7, 32

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION.....	1
ETUDES ANATOMO-PATHOLOGIQUES.....	5
I - Constatations anatomo-cliniques.....	7
-Cas anatomo-cliniques (9)	8
-Conclusion.....	27
II - Microscopie électronique.....	33
A-Technique.....	34
B-Résultats.....	35
C-Discussion.....	39
1)Résumé des constatations.....	39
2)Autres travaux.....	39
3)Conclusions.....	40
III - Immunofluorescence.....	42
A-Technique.....	43
1)Principe.....	43
2)Réalisation.....	44
3)Causes d'erreurs.....	44
B-Résultats.....	45
C-Discussion.....	46
1)Muqueuse digestive normale.....	46
2)Autres travaux.....	47
3)Conclusions.....	48
DONNEES PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	50
I - Facteurs génétiques.....	52
II - Données épidémiologiques et bactériologiques.....	56
A-Epidémiologie.....	57
B-Recherche d'une bactérie.....	59
C-Recherche d'un virus.....	61
D-Agent transmissible.....	62
III- Données immunologiques.....	64
A-Immunité cellulaire.....	65
1)Réactions tuberculiniques.....	65
2)Test immunologique spécifique.....	66
3)Test de Kweim.....	67

	Pages
4)Autres tests cutanés d'hypersensibilité cellulaire	69
5)Test de migration leucocytaire.....	71
6)Test de transformation blastique des lymphocytes.....	72
7)Cytoxicité in vitro des lymphocytes contre l'épithélium côlique.....	73
B-Immunité humorale.....	74
1)Les immunoglobulines sériques.....	74
2)Métabolisme des immunoglobulines.....	74
3)Les immunoglobulines dans les sécrétions digestives.....	76
4)Agammaglobulinémie et maladie de Crohn..	77
5)Les anticorps sériques anticôlons.....	77
C-Conclusions.....	80
 IV - Associations et complications.....	 81
A-Perturbations nutritionnelles.....	82
B-Complications hépatobiliaires.....	83
C-Complications cutanées.....	84
D-Complications articulaires.....	84
E-Cancers digestifs.....	85
F-Amylose.....	85
Résumé.....	85
 V - Bases théoriques des traitements médicaux.....	 86
A-Les antibiotiques.....	87
B-La corticothérapie.....	87
C-Les immunosuppresseurs.....	88
D-La B.C.G.thérapie.....	89
Conclusions.....	90
 VI - Relations avec d'autres maladies intestinales.....	 91
A-Humaines.....	92
1)Entérite à yersinia pseudotuberculosis..	92
2)Maladie de Whipple.....	92
3)Rectocôlite ulcéro-hémorragique.....	93
B-Animales.....	94
Conclusions.....	95

DISCUSSION.....	96
Introduction.....	97
I-Bases théoriques.....	97
A-Tube digestif et immunité.....	97
B-Pathogénie de la réaction granuloma- teuse.....	98
1) Réaction d'hypersensibilité retardée.....	98
2) Mécanismes.....	100
3) Autres affections avec lésions tuber- culoïdes.....	101
-La tuberculose.....	102
-La lèpre.....	102
-La sarcoïdose.....	103
II-Hypothèses pathogéniques.....	105
A-Agent transmissible.....	105
B-Trouble immunitaire.....	106
CONCLUSION.....	109
BIBLIOGRAPHIE.....	111
TABLE DES MATIERES.....	123

